

VERGLEICHENDE UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE WIRKSAMKEIT
ZWEIER VERSCHIEDENER BETA-RECEPTOREN BLOCKIERENDER SUBSTANZEN
(ALPRENOLOL UND PROPANOLOL) IM ORTHOSTASEVERSUCH (KIPPTISCH)

vorgelegt von
ARIBERT ROTHENBERGER

1972



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554401_0108

Aus der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Direktor: Professor Dr. H.P. Wolff

VERGLEICHENDE UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE WIRKSAMKEIT
ZWEIER VERSCHIEDENER BETA-RECEPTOREN BLOCKIERENDER SUBSTANZEN
(ALPRENOLOL UND PROPANOLOL) IM ORTHOSTASEVERSUCH (KIPPTISCH)

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Hohen Medizinischen Fakultät der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

ARIBERT ROTHENBERGER

aus Wörrstadt

MAINZ 1971

Dekan:	Professor Dr. Dr. W. Ketterl
Referent:	Professor Dr. H. Spitzbarth
Korreferent:	Professor Dr. H.P. Wolff
Tag der mündlichen Prüfung:	18. Januar 1972



gesamtherstellung
ditters bürodienst
mainz

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

	<u>Seite</u>
I. Fragestellung	3
II.	
a) Unterteilung und Vorkommen adrenerger Rezeptoren	4
b) Rezeptorenblockade	10
1. Blockade der Alpha-Rezeptoren	10
2. Blockade der Beta-Rezeptoren	10
3. Klinische Anwendung von Beta-Rezeptorenblockern	13
4. Kontraindikationen	19
5. Nebenwirkungen und deren Therapie	20
c) Orthostase und Beta-Rezeptorenblocker	21
1. Physiologie und Pathophysiologie der Orthostase	21
2. Die Wirkung Beta-Rezeptoren blockierender Pharmaka bei Orthostase	23
III. Kurzvergleich von Propranolol (Dociton ^(R)) und Alprenolol (Aptin ^(R)) anhand einer Tabelle	26
IV. Untersuchungsmethodik	28
A. Allgemeines	28
B. Untersuchungsgang	33
C. Erläuterung der Parameter	35
D. Rechnerische Auswertung und Erläuterung der statistischen Begriffe	38

V.	Untersuchungsergebnisse	43
VI.	Besprechung der Versuchsergebnisse	47
VII.	Zusammenfassung	50
VIII.	Statistischer und graphischer Anhang	52
IX.	Literaturverzeichnis	69

I. Fragestellung

Mit der Entwicklung und Einführung sogenannter Beta-Rezeptoren blockierender Substanzen haben sich neue therapeutische Aspekte eröffnet.

Die Anwendung dieser Substanzen stützt sich vor allem auf die Hypothese, daß bei bestimmten Erkrankungen und Funktionsstörungen am Herzen ein überschießender Sympathikotonus zur Geltung kommt, der durch diese Substanzen blockiert werden kann. Andererseits gibt es triftige Gründe für die Annahme, daß der Aufrechterhaltung eines gewissen Sympathikotonus eine vitale Bedeutung zukommt in Bezug auf das Herz-Kreislaufsystem. Diese Gesichtspunkte waren entscheidend bei der Entwicklung von Alprenolol (Aptin^(R))*, von dem in Untersuchungen festgestellt wurde, daß es zusätzlich zu den Beta-Rezeptoren blockierenden Eigenschaften noch eine leicht stimulierende Wirkung auf die Beta-Rezeptoren entfaltet (1, 2, 3), die bei anderen Beta-Rezeptoren blockierenden Substanzen nicht bekannt sind.

In der Arbeit soll deshalb die Frage geprüft werden, ob Unterschiede hinsichtlich der Kreislaufregulation im Orthostaseversuch mittels Kipptisch unter der Wirkung von Alprenolol einerseits und der bereits seit einigen Jahren bekannten und ausreichend untersuchten Beta-Rezeptoren blockierenden Substanz Propranolol andererseits bestehen.

II.

a) Unterteilung und Vorkommen adrenerger Rezeptoren

Unter einem Receptor versteht man pharmakologisch einen chemisch besonders strukturierten Teil der Zelle, mit dem ein spezifischer Agonist (z.B. ein Überträgerstoff oder ein Pharmakon) reagiert, um eine für diesen Agonisten typische Reaktion der Zelle auszulösen (34).

Die Wechselwirkungen zwischen Arzneimittel und Receptor haben Änderungen am Pharmakon oder im Organismus oder bei beiden zur Folge. Im ersten Fall wird das Pharmakon chemisch verändert und der Receptor stellt die aktive Stelle eines Enzyms dar. Im zweiten Fall resultiert über eine Kette von Reaktionen die pharmakologische Wirkung einer Substanz (94).

Die Konzeption eines Receptors als Wirkungsort von Pharmaka ist alt. Bereits 1876 erklärte Langley (67) die Wirkung von Atropin und Pilocarpin durch die Bildung einer Verbindung dieser beiden Stoffe mit einer Substanz in den Nervenendigungen von Drüsenzellen. 1905 wurde von einer "receptiven Substanz" gesprochen (68). Der Begriff "Receptor" selbst stammt von Ehrlich (5), der ihn für die Beschreibung immunologischer Reaktionen verwendete und auf den Angriffspunkt von Chemotherapeutika übertrug.

Dale (1906) (22) unterschied bereits zwei Typen von adrenergen Rezeptoren: einen, der an der glatten Muskulatur exzitatorische

Wirkungen von Adrenalin vermittelte, die durch Secale-Alkaloide blockiert werden konnten, und einen zweiten, der inhibitorische Effekte vermittelte, welche durch Secale-Alkaloide nicht beeinflußt wurden (22).

Die heute gebräuchliche Einteilung in Alpha- und Beta-Rezeptoren wurde von Ahlquist (1948) gegeben (4).

Da die chemische oder morphologische Struktur adrenerger Rezeptoren nicht bekannt ist, stützt sich ihre Klassifizierung auf die Anwendung spezifischer Hemmstoffe. Ein solcher spezifischer Alpha- bzw. Beta-Rezeptorenblocker - der Begriff stammt von Moran und Perkins (77) - muß, ohne selbst adrenerge Impulse zu vermitteln, entweder nur die typische Reaktion des Erfolgsorgans auf "Alpha"- oder "Beta"-Stimulation verhindern (72).

So kann man für die Beteiligung der Alpha- und Beta-Rezeptoren an bestimmten adrenergen Effekten heute folgendes Schema aufstellen (37, 72, 78):

Wirkung der Stimulation bei Alpha- und Beta-Rezeptoren

I. Alpha-adrenergische Wirkung

II. Beta-adrenergische Wirkung

Vasokonstriktion

Vasodilatation

Kontraktion von:

Erschlaffung von:

- Pilomotoren

- Musculus dilatator pupillae

- Uterusmuskulatur
(je nach Spezies und funktionellem Stadium)

- Milzmuskulatur

- Ductus deferens und Samenblase

- Nickhaut (Katze)

- Bronchialmuskulatur
(nur nach vollständiger Blockierung von Beta-adrenergischen Rezeptoren)

- Uterusmuskulatur
(je nach Spezies und funktionellem Stadium)

- Ductus deferens

- Nickhaut (Katze)

- Bronchialmuskulatur

Erschlaffung von:

- Darmmuskulatur

- Darmmuskulatur

Glykogenolyse in der Leber
(nur bei manchen Spezies)

Glykogenolyse im Skelettmuskel

Lipolyse

Kalorigene Wirkung

Hemmung der synaptischen Übertragung an autonomen Ganglien

Förderung der synaptischen Übertragung an autonomen Ganglien

Herz: positiv chronotrop
positiv inotrop
positiv dromotrop

TABELLE 1: Wirkung der Stimulation bei Alpha- und Beta-Rezeptoren

Alpha-Receptoren stimulierende und Alpha-Receptoren hemmende Substanzen

Alpha-Receptoren hemmende Substanzen:

Secale-Alkaloide

Phentolamine

Phenoxybenzamine

Dibenzylamin

Alpha-Receptoren stimulierende Substanzen:

Noradrenalin

Adrenalin

TABELLE 2: Alpha-Receptoren stimulierende und Alpha-Receptoren hemmende Substanzen

Beta-Receptoren stimulierende und Beta-Receptoren hemmende Substanzen

Beta-Receptoren hemmende Substanzen:

Dichlorisoproterenol

Pronethalol

Propranolol

Oxprenolol

Alprenolol

Beta-Receptoren stimulierende Substanzen:

Isoproterenol

Metaproterenol

Adrenalin

Noradrenalin

TABELLE 3: Beta-Receptoren stimulierende und Beta-Receptoren hemmende Substanzen

Aus den Tabellen 1, 2 und 3 ist ersichtlich, daß Adrenalin und Noradrenalin auf beide Receptorformen wirken.

Um die differenzierte Wirkung zu verdeutlichen, sei noch Abbildung 1 - nach Kuschinsky (65) - hinzugefügt:

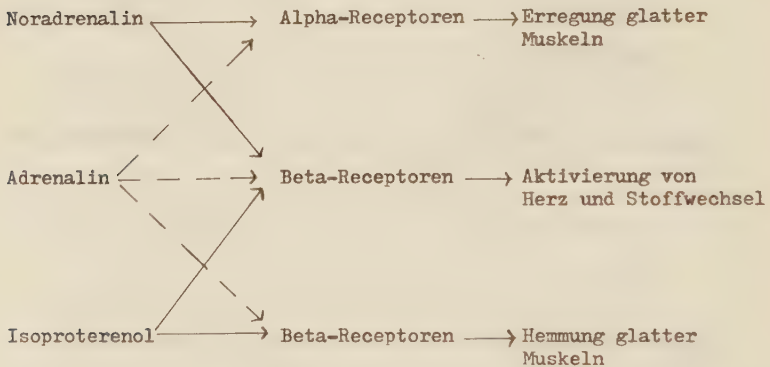


ABBILDUNG 1: Wirkung von Noradrenalin, Adrenalin und Isoproterenol auf Alpha- und Beta-Rezeptoren (nach Kuschinsky)

Ebenfalls ist bekannt, daß inhibitorische Wirkungen am Darm sowohl über Alpha- als auch über Beta-Rezeptoren vermittelt werden und nur eine Kombination der entsprechenden Hemmstoffe die Relaxation des Darmes nach Katecholaminen, welche beide Rezeptorentypen erregen, vollständig aufhebt (66, 78). Auch bestehen zwischen exzitatorischen und inhibitorischen Beta-Rezeptoren Unterschiede in ihrer Aktivierbarkeit durch bestimmte Amine (78).

um diesen und ähnlichen Ergebnissen gerecht werden zu können,
wurden zusätzlich noch

β_1 -Rezeptoren für Herzstimulation und Lipolyse und

β_2 -Rezeptoren für Broncho- und Vasodilatation

beschrieben.

Unterteilungen der Alpha- und Beta-Rezeptoren sind allerdings
noch viel zu wenig gesichert, als daß sie für Untersuchungen
dieser Art in Betracht kommen könnten.

Abschließend sei bemerkt, daß Ariens 1964 den derzeitigen
Stand unseres Wissens über Rezeptoren in seinem Buch "Mole-
cular Pharmacology" niedergelegt hat (7, 8).

II.

b) Rezeptorenblockade

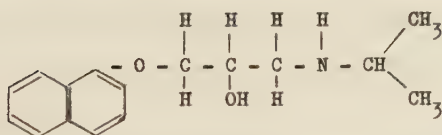
1. Blockade der Alpha-Rezeptoren

Ein natürlicher Alpha-Rezeptorenblocker, das Ergotamin, ist schon seit den Untersuchungen von Dale (22) bekannt. Später konnten diese Eigenschaften für Azapetin, Phentolamin und Phenoxybenzamin nachgewiesen werden(37). Diese Substanzen blockieren die erregende Wirkung, die adrenerge Reize an der glatten Muskulatur auslösen, während sie auf die stimulierenden Effekte der sympathischen Überträgerstoffe am Herzen keinen Einfluß haben. Die Hauptindikation der klinischen Anwendung dieser Substanzen bilden die peripheren Durchblutungsstörungen (37). Phentolamin (Regitin^(R)) wird therapeutisch bei hypertonen Krisen des Phäochromocytoms eingesetzt (37). Ein weiteres Indikationsgebiet ist die Schocktherapie, da durch Alpha-Rezeptorenblocker die schädliche Arteriolenkonstriktion gemindert oder sogar beseitigt werden kann (37, 65, 78). Um eine dabei mögliche Blutdrucksenkung zu vermeiden, muß gleichzeitig eine ausreichende Volumensubstitution betrieben werden.

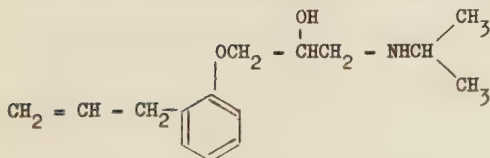
2. Blockade der Beta-Rezeptoren

Die erste Beta-Rezeptoren blockierende Substanz wurde 1958 von Powell und Slater (37) mit dem Dichlorisoproterenol gefunden. Über die Synthese des Pronethalol führte dann der Weg zum Propranolol und zu vielen anderen Substanzen (37).

Die wirksamsten Beta-Rezeptorenblocker haben - ebenso wie Isoproterenol - eine Isopropylaminogruppe in einer Seitenkette, die sich an einem Ringsystem befindet (78). Die negativ inotrope Wirkung dieser Substanzen ist offenbar besonders stark, wenn sie Naphthylderivate sind (78). Die in Abbildung 2 gezeigten Beta-Rezeptorenblocker gehören zu den z.Z. stärksten. Als gemeinsames Strukturmerkmal weisen sie im Gegensatz zu allen anderen (außer Kö 592) bekannten Beta-Rezeptorenblockern eine Ätherbrücke zwischen dem Ring und der aliphatischen Seitenkette auf.



Propranolol (Dociton^(R))



Alprenolol (Aptin^(R))

ABBILDUNG 2: Strukturformel von Propranolol und Alprenolol

Die verschiedenen im Handel befindlichen Beta-Rezeptoren-blocker hat Lydtin (71) nach ihren Hauptmerkmalen wie folgt eingeteilt:

1. Reine Beta-Rezeptorenblocker:

MI 1999

2. Beta-Rezeptorenblocker mit "intrinsic" adrenerger Wirkung:

- Dichlorisoproterenol
- Pronethalol
- Alprenolol
- Oxprenolol
- ICI 50 172

3. Beta-Rezeptorenblocker mit lokalanästhetischer, "membranabdichtender" Wirkung:

- Propranolol
- Alprenolol
- Oxprenolol
- Butidrine

4. Organselektive Beta-Rezeptorenblocker:

- ICI 50 172

Einige, den Beta-Rezeptorenblockern verwandte Substanzen, wie **Segontin** und **Isoptin**, wirken am Herzen auf dem Wege einer unspezifischen Behinderung des Ca^{++} -Ionen-Influx während Erregung

bzw. durch Ca^{++} -Ionen Verdrängung am contractilen System des Myocard und erst in zweiter Linie als Katecholaminverdränger an Beta-Receptoren im Sinne einer kompetitiven Hemmung (31, 47). Andere dagegen (Inderal^(R), Alderlin^(R), Dichlorisoproterenol) hemmen bevorzugt kompetitiv die Übertragung der sympathischen Impulse am Herzen.

Alle diese Stoffe besitzen auch eine unspezifische, erregungshemmende Grundwirkung am Herzen, die sie mit gewöhnlichen Lokalanästhetika gemeinsam haben, nämlich eine Verlängerung der Refraktärzeit, eine Verzögerung des Aktionspotentialanstiegs, eine Verlangsamung der Erregungsleitung, eine Herabsetzung der Schrittmacherfrequenz sowie antifibrillatorische Effekte (31).

Manche Beta-Receptorenblocker (Alprenolol, ICI 50 172) haben auch noch eine sogenannte adrenerge "intrinsic activity"; dies bedeutet, daß sie dosisabhängig eine gewisse adrenerge Eigenstimulation besitzen.

Die antiarrhythmische (Chinidin-artige) Wirkung einzelner Beta-Receptorenblocker sowie die Wirkung auf das Zentralnervensystem und die neuromuskuläre Erregungsübertragung stehen sehr wahrscheinlich mit gewissen lokalanästhetischen Eigenschaften in Verbindung (25, 75).

3. Klinische Anwendung von Beta-Receptorenblockern

Die durch Beta-Receptoren blockierende Substanzen bewirkten Kreislaufveränderungen sind in der Tabelle 4 dargestellt.

1. Herzfrequenzverlangsamung
2. Verlängerung der Druckanstiegszeit und der Austreibungszeit des Herzens (bei unveränderter Umformungszeit)
3. Systolische Blutdrucksenkung bei wenig oder gar nicht verändertem diastolischem Druck.
Verkleinerung der Blutdruckamplitude.
4. Abnahme des Herzzeitvolumens.
5. Verlängerung der Kreislaufzeit (um ca. 20 %).
6. Verlangsamung der Pulswellengeschwindigkeit im Aorta-Iliacalrohr ohne signifikanten Anstieg des Volumenelastizitätskoeffizienten.
7. Zunahme des Herzvolumens.
8. Anstieg des maximalen Sauerstoffpulses.
9. Verkleinerung des Herzvolumen-Leistungs-Quotienten.
10. EKG: PQ-Verlängerung, eventuell hohe T-Wellen, ascendierende ST-Hebungen (Thoraxableitungen)
(Umstellung im Sinne eines parasymphatischen Schonanges).
11. Senkung der Freien Fettsäuren im Plasma (93).

TABELLE 4: Durch Beta-Rezeptorenblocker bewirkte Veränderungen von Kreislaufgrößen

Die klinische Anwendung der Beta-Rezeptorenblocker beruht vor allem auf ihrer Eigenschaft, die sympathischen Überträgerstoffe am Ort ihrer Wirkung - also an der Endplatte der sympathischen Nerven - verdrängen zu können. Im Mittelpunkt ihres Wirkungsspektrums steht dabei das Herz. Die Herzfrequenz wird verlangsamt, das Schlagvolumen wird in Ruhe nicht wesentlich beeinflusst, so daß das Herzzeitvolumen etwa im gleichen Ausmaß wie die Frequenz verkleinert wird. Der systolische Blutdruck sinkt ab, während der diastolische Blutdruck sich nicht nennenswert verändert. Die Kreislaufzeiten des Blutes werden bei Senkung des Herzminutenvolumens verlängert (36). Analog der Reduktion der Herzleistung wird auch der Sauerstoffverbrauch des Herzens herabgesetzt (37).

In der Therapie finden Beta-Rezeptorenblocker in erster Linie bei Herzrhythmusstörungen Anwendung (5, 9, 17, 25, 31, 39, 40, 57, 63, 71, 78, 85, 92).

Bei den durch Narkosemittel (Halothan, Cyclopropan, Adrenalin-zusatz bei Lokalanästhetika) ausgelösten Herzrhythmusstörungen können Beta-Rezeptorenblocker wieder eine Normalisierung des Rhythmus herbeiführen, wenn sie intravenös appliziert werden (53, 54).

Ebenfalls zeigen sich Beta-Rezeptorenblocker bei tachycarden Rhythmusstörungen wirksam, die durch Digitalisüberdosierung oder (absolut bzw. relativ) überhöhten Katecholaminantrieb (z.B. Phäochromocytom, Katecholamininjektion, Atropinvergiftung) induziert werden (33, 49, 71).

Ferner finden diese Substanzen Anwendung bei der Therapie bestimmter Formen der Koronarinsuffizienz, bei denen das Mißverhältnis von Sauerstoffangebot und Sauerstoffbedarf durch die negativ chronotrope und negativ inotrope Wirkung der Beta-Rezeptorenblocker unter Umständen beseitigt und die Herzarbeit verbessert werden kann. Bisher konnten dabei die besten Ergebnisse mit der kombinierten Anwendung von Beta-Rezeptorenblockern und Nitroglycerinkörpern erzielt werden (13, 14, 16, 25, 36, 39, 56, 57, 63, 71, 84, 91, 95). Auch gewisse arterielle Durchblutungsstörungen der Extremitäten scheinen ein neues Indikationsgebiet für Beta-Rezeptorenblocker anzudeuten. Eine Herabsetzung des Stoffwechsels und damit auch des Sauerstoffbedarfs der Extremitäten-Muskulatur in Analogie zu den Verhältnissen am Herzen bei Angina pectoris könnten hier ein neues Behandlungsprinzip darstellen (25). Weiterhin finden Beta-Rezeptorenblocker Anwendung bei funktionellen Herzbeschwerden mit Überwiegen des Sympathikotonus (24, 25, 55, 81, 90), beim hyperkinetischen Herzsyndrom und bei hypertonen Kreislaufregulationsstörungen. Andere Anwendungsgebiete sind die Tachycardien bei Hyperthyreose (89) und der Morbus Parkinson, wengleich hier die Meinungen auch noch auseinandergehen (75, 80). Auch kongenitale Herzfehler, wie die subvalvuläre idiopathische hypertrophe Aortenstenose und die infundibuläre bzw. subvalvuläre Pulmonalstenose bei Fallot'scher Tetralogie gehören zum therapeutischen Spektrum der Beta-Rezeptorenblocker, die im Gegensatz zu Digitalisglycosiden und Isoproterenol die hämodynamische Steigerung der Obstruktion infolge ihrer negativ

inotropen Wirkung herabsetzen können (12, 23, 39, 62, 83). Bei der Behandlung von arteriellen Hypertonien konnten einige Autoren gute Erfolge nachweisen, die noch deutlicher waren, wenn Beta-Rezeptorenblocker in Kombination mit Guanethidin, Bethamidin oder Alpha-Methyldopa verwendet wurden (25, 39). Demgegenüber erscheint es verwunderlich, daß auch lang anhaltende arterielle Hypotonie mit Propranolol erfolgreich behandelt wurde (37), wie Luria (74) in Fällen von Dauerhypotonie und anaphylaktischem Schock und nach Angina pectoris zeigen konnte.

Für die Therapie mit Beta-Rezeptorenblockern ist es unbedingt erforderlich, daß bei Verdacht auf eine latente oder bei manifeste Herzinsuffizienz der Behandlung immer eine Digitalisierung vorausgehen oder zumindest gleichzeitig erfolgen sollte (33, 49, 71). Ganz entscheidend ist dabei auch die individuelle Dosierung (37). Die nachstehende Tabelle 5 faßt die Indikationen noch einmal zusammen:

1. Funktionelle kardiovaskuläre Syndrome

- a) hyperkinetisches Herzsyndrom
- b) hypertone Regulationsstörungen

2. Angina pectoris Syndrom (eventuell Herzinfarkt)

3. Rhythmusstörungen des Herzens

- a) supraventrikuläre Extrasystolen und Tachycardien
Sinustachycardien
paroxysmale Vorhofftachycardien
Vorhofflattern
Vorhofflimmern (Tachyarrhythmia absoluta)
- b) Kammerflattern
Kammerflimmern
WPW-Syndrom

- a) und b) insbesondere auch bei

Digitalisüberdosierung

Phäochromocytom

Katecholamin-Injektion

Atropinvergiftung

Hyperthyreose

4. obstruktive Kardiomyopathien

- a) subvalvuläre idiopathische hypertrophe Aortenstenose
- b) subvalvuläre bzw. infundibuläre Pulmonalstenose bei
Fallot'scher Tetralogie

5. Weitere Indikationsgebiete:

Morbus Parkinson, Hypertonie, arterielle Durchblutungsstörungen der Extremitäten.

TABELLE 5: Indikationen für Beta-Rezeptorenblocker

4. Kontraindikationen

Eine der wichtigsten Gegenindikationen ist das Asthma bronchiale ebenso wie chronische und spastische Bronchitiden. Dennoch ist eine Anwendung von Beta-Rezeptorenblockern bei diesen Krankheitsbildern möglich, wenn Herzrhythmusstörungen vorliegen, da spezifische Antidots zur Verfügung stehen (Isoproterenol und Orciprenalin), die in geeigneter Dosierung die durch die Blockade der Beta-Rezeptorenblocker ausgelöste Bronchokonstriktion unter Umständen lösen können, ohne die cardiale Wirkung zu beeinflussen. Eventuell wäre in solchen Fällen die Möglichkeit gegeben, das d-Isomer einiger Beta-Rezeptorenblocker einzusetzen, da diese weniger Beta-blockierende Eigenschaften besitzen (25, 31, 39).

Bei der Herzinsuffizienz und im akuten Stadium eines Herzinfarktes ist eine Gabe von Beta-Rezeptorenblockern nur zu verantworten, wenn eine auftretende tachycarde Rhythmusstörung den Patienten vital gefährdet bzw. wenn eine genügende Digitalisierung gewährleistet ist (25, 39). In allen Fällen von Erregungsleitungsstörungen im Elektrokardiogramm und bei ausgeprägter Bradycardie dürfen Beta-Rezeptorenblocker nicht verabreicht werden.

Auch mahnen arterielle Hypotension, orthostatische Regulationsstörungen, insbesondere alle Formen von peripherem Schock, Vergiftungen (mit Ausnahme von Atropin), jede metabolische Acidose und zunächst auch jede Schwangerschaft sowie alle Formen von Flüssigkeitsdefizit und Blutverlust zur größten Zurückhaltung (25, 39, 71).

Aufgrund ihres Einflusses auf den Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel sind Beta-Rezeptorenblocker bei Diabetikern mit Vorsicht zu verwenden, da die Gefahr von hypoglycämischen Reaktionen besteht (25).

Als weitere Kontraindikationen wären noch die Äther- und Chloroform-Narkosen sowie die Alkoholmyokardose zu nennen. Wichtig ist vor allem, dass individuell dosiert wird und Überdosierungen vermieden werden, da es sonst über den Weg der elektromechanischen Entkoppelung zur Herzinsuffizienz kommen kann (45).

5. Nebenwirkungen und deren Therapie

Im allgemeinen sind die Beta-Rezeptoren blockierenden Substanzen gut verträglich. Nebenwirkungen, die unter der Behandlung mit Pronethalol und Propranolol auftreten, sind selten und verschwinden größtenteils nach drei bis fünf Tagen während der Behandlung (25). Kommt es allerdings durch Wegfall der Beta-adrenergen Einflüsse zum Überwiegen des Parasympathikus, so können Übelkeit, Erbrechen, Diarrhöen, eventuell Obstipationen, Schwindel und depressive Stimmungen auftreten. Müdigkeit, Parästhesien im Bereich der Hände, Hautausschläge, Halluzinationen, Sehstörungen, sogar Dyspnoen, Herzinsuffizienz und orthostatische Hypotensionen sind beobachtet worden (25, 37, 39, 78).

Für die Therapie dieser Nebenwirkungen stehen die in Tabelle 6 aufgeführten Möglichkeiten zur Verfügung (48, 71):

1. Vagolyse mit 0,5 - 1-2 mg Atropin i.v.
2. Kompetitive Beta-Stimulation mit Orciprenalin (0,5 mg i.v.) oder anderen Beta-Stimulatoren, wobei die Dosen wiederholt werden können bis eine befriedigende Wirkung eingetreten ist.
3. Intravenöse Injektion rasch wirkender Herzglycoside.

TABELLE 6: Therapie der Nebenwirkungen, die durch Beta-Rezeptoren blockierende Pharmaka hervorgerufen werden

II.

c) Orthostase und Beta-Rezeptorenblocker

1. Physiologie und Pathophysiologie der Orthostase

Sobald sich der Mensch aufrichtet und somit die Schwerkraft auf die Längsachse der großen Blutleiter wirkt, treten beträchtliche Volumenverschiebungen mit entsprechenden Gegenregulationen ein. Das Venensystem nimmt bei diesem Lagewechsel beim Erwachsenen etwa 600 ml Blut zusätzlich auf. Damit kann der Blutzufluß zum Herzen plötzlich absinken. Es kommt dann zu einer Abnahme des Schlagvolumens bis zu 60 % des Ausgangswertes, zu einer Verkleinerung der Blutdruckamplitude oder gar einer Senkung des arteriellen Mitteldruckes. Unter Muskularbeit kann dagegen über die reflektorische Sympathikusaktivierung mit einer Frequenzsteigerung und

positiv inotropen Wirkung das Herzminutenvolumen fast normal bleiben. Die dabei eintretende geringe Senkung des Druckes im linken Vorhof genügt, um den Blutzufluß aus den Lungengefäßen zu erhöhen, so daß der Blutbedarf der Peripherie auf diese Weise aus dem intrathorakalen Reserveblutvolumen gedeckt werden und eine Neuverteilung des Gesamtblutvolumens zustande kommen kann. Die Sympathikusaktivierung führt jedoch gleichzeitig zu einer arteriellen Vasokonstriktion und damit zu einer Erhöhung des peripheren arteriellen Gesamtwiderstandes bis zum Doppelten des ursprünglichen Wertes. Gleichzeitig steigt der elastische Widerstand des Aorta-Iliaka-Rohres ebenfalls an. Auf diese Weise kann zwar der Blutdruck stabilisiert werden; gleichzeitig wird jedoch das Herzminutenvolumen gesenkt, so daß insbesondere bei älteren Menschen Zeichen einer arteriellen Mangeldurchblutung auftreten können.

Weitere Folgen einer Orthostase sind:

1. Eine Senkung der Nierendurchblutung um 10 - 20 % gegenüber der Werte im Liegen.
2. Eine Verminderung der Farbstoffexkretion (Bromthalein) der Leber um 20 - 30 % gegenüber der Werte im Liegen.
3. Eine geringe Reduktion der Hirndurchblutung.
4. Eine Hemmung der Diurese, die auf dem Wege über die Hypophyse durch die Volumenverminderung im rechten Vorhof zustande kommt.

Um die orthostatischen Veränderungen zu kompensieren, sind außerdem noch zwei Mechanismen von Bedeutung:

a) die Venenklappen

b) die Muskelpumpe,

die beide dazu beitragen, den Kapillardruck niedrig zu halten und die Flüssigkeitsresorption zu steigern, so daß Beinödeme vermieden werden (42, 48, 79, 82).

2. Die Wirkung Beta-Rezeptoren blockierender Pharmaka bei Orthostase

Je größer die intravasale Kapazitätzunahme in den abhängigen Körperpartien ist - sie befinden sich unterhalb der Indifferenzebene, die etwa in Höhe des Zwerchfells zu denken ist - oder je kleiner das intrathorakale Blutvolumen wird, umso größer wird die arterielle Widerstandserhöhung und die Herzminutenvolumenverminderung sowie die arterielle Amplitudeneinengung.

Bei längerer Dauer eines solchen orthostatischen Syndroms kann es schließlich zusätzlich zu weiteren Dysregulationen kommen, wie sie in Tabelle 7 - nach Huep und Gersmeyer (48) - aufgeführt sind.

Eine orthostatische Dysregulation kann übergehen:

1. In einen Kreislaufzentralisationszustand (orthostatisches Syndrom) auf hohem und niederem Blutdruckniveau,
2. in eine stärkere Zentralisation mit Kollaps (orthostatischer Kollaps).
3. aus der Zentralisation heraus durch Umschlag der Regulationen in eine vagovasale Synkope (die allerdings häufiger als eigenes Krankheitsbild auftritt)
4. in eine asympathikotone Hypotonie.

TABELLE 7: Regulationsstörungen, die sich aus einer länger anhaltenden orthostatischen Dysregulation entwickeln können
nach Huep und Gersmeyer (48)

Zur Erfassung orthostatischer Regulationsstörungen stehen folgende Funktionsprüfungen zur Verfügung:

1. Test nach Schellong,
2. Hocktest,
3. Formveränderungen der arteriellen Pulskurve,
4. Bestimmung des Zeitvolumens nach Stewart-Hamilton,
5. Steh-EKG.

Günstige Wirkungen eines Beta-Rezeptorenblockers auf eine arterielle Hypotonie (39) und orthostatische Labilität sind in der Literatur beschrieben worden. So konnten Kirchhoff (59) und Kirchhoff, Kuemmerle und von Düsterlho (60, 61) eine Stabilisierung des bei orthostatischer Belastung labilen Regulationsgefäßes unter Beta-Rezeptorenblockade (ICI 50 172) feststellen.

Andere Autoren (22, 37) hingegen konnten demgegenüber orthostatische Regulationsstörungen als Nebenwirkungen Beta-Rezeptoren blockierender Substanzen feststellen und halten sie deshalb bei arterieller Hypotonie für kontraindiziert.

Diese divergierenden Meinungen sind wohl größtenteils darauf zurückzuführen, daß sie entweder nur für einzelne Pharmaka zutreffen, bzw. daß jeweils besondere Untersuchungssituationen vorgelegen haben. Eine weitere Abklärung erscheint deshalb wünschenswert.

III. Kurzvergleich von Propranolol (Dociton^(R)) und Alprenolol (Aptin^(R)) anhand einer Tabelle

Die Wirkungen der beiden Beta-Rezeptoren blockierenden Substanzen Propranolol und Alprenolol sind in Tabelle 8 aufgeführt (1, 11, 13, 21, 30, 38, 44, 50, 51, 52).

Variable	Propranolol	Alprenolol
Frequenz	- - -	-
systolischer Blutdruck	- -	./ . bis -
dyastolischer Blutdruck	./ .	./ .
Venendruck peripher	./ .	./ .
Schlagvolumen	-	./ .
Herzzeitvolumen	- - -	+
Herzleistung des linken Ventrikels	- - -	./ .
Arm-Ohr-Zeit	+ +	./ .
Druckanstiegszeit	+ +	- ?
Herzvolumen	+ +	./ .
Sauerstoffpuls	+ + +	+
peripherer Widerstand	+ +	./ .
periphere Durchblutung	- bis ./ .	./ . bis +
mittlerer arterieller Blutdruck	- oder ./ .	./ .
Blutdruck Amplitude	-	./ . bis -
E K G	?	?

TABELLE 8: Wirkungen der beiden Beta-Rezeptoren blockierenden Substanzen Propranolol und Alprenolol auf verschiedene Variablen

Legende zu Tabelle 8:

./.	keine Veränderung
?	fragliche Beeinflussung
+	geringe
+ +	mittlere Zunahme
+ + +	starke
-	geringe
- -	mittlere Abnahme
- - -	starke

Nebenbemerkung:

Die Angaben beziehen sich auf die Ruhezähmodynamik, wenngleich sich die meisten Parameter unter körperlicher Belastung gleichsinnig verhalten.

IV. Untersuchungsmethodik

A. Allgemeines

Da körperliche Belastung bei Untersuchungen einen besseren Einblick in die funktionellen Zusammenhänge zu vermitteln vermag, wurden die Untersuchungen sowohl in Ruhe als auch unter orthostatischer Belastung an einem Kipptisch mit Stellmotor durchgeführt.

Als Probanden stellten sich neun gesunde Männer im Alter von 22 - 35 Jahren freiwillig zur Verfügung. Vor Beginn der Versuche wurde bei ihnen ein EKG in Ruhe und nach Belastung mit zwanzig Kniebeugen geschrieben und im Hinblick auf die Versuchseignung ausgewertet.

Den Probanden wurde nach dem Prinzip des "Doppelten Blindversuchs" oral Alprenolol, Propranolol oder ein Placebo verabreicht; vor der Verabreichung wurde eine Nahrungskarenz von vier Stunden eingehalten. Alprenolol und Propranolol wurden in äquieffektiven Dosen verabreicht, und zwar Alprenolol 100 mg und Propranolol 40 mg (11, 50). Eine Stunde nach der Applikation des Pharmakon bzw. des Placebo wurden folgende Parameter in Ruhe und bei Belastung untersucht:

- | | |
|----------------------------|--|
| 1. Pulsfrequenz | (Schläge pro Minute ,
palpatorisch an der Arteria
radialis) |
| 2. Systolischer Blutdruck | (mm Hg,nach Riva-Rocci und
Korotkoff) |
| 3. Diastolischer Blutdruck | (mm Hg, nach Riva-Rocci und
Korotkoff) |
| 4. Blutdruckamplitude | (mm Hg, rechnerisch bestimmt) |
| 5. PQ-Zeit im EKG | (in $\frac{1}{100}$ Sekunden) |
| 6. Absolute QT-Zeit im EKG | (in $\frac{1}{100}$ Sekunden) |
| 7. Relative QT-Zeit im EKG | (nach der Tabelle von Lepeschkin,
modifiziert nach R.Heinecker)
(46) |

Im EKG wurden die Ableitungen I, II, III und $V_4 - V_6$ registriert.
Der Zeitraum der Untersuchungen umfaßte drei Wochen, wobei jeweils
am Dienstag, Donnerstag und Freitag einer Woche an drei fixen Zeit-
punkten untersucht (20.00 h, 20.30 h, 21.00 h) wurde. Die Medikamen-
ten-und Placebogabe erfolgte jeweils eine Stunde vorher.

Die Probanden wurden wahllos in drei Gruppen zu je Dreien eingeteilt.

Nach einer Modifikation des regelmäßigen lateinischen Würfels wurde der Versuchsplan so aufgestellt, daß

- jeder Proband die beiden Pharmaka und den Placebo an jedem der drei Zeitpunkte einnahm
- die Untersuchungen bei jedem Probanden je einmal an jedem der drei Zeitpunkte stattfanden
- an jedem Tag alle Pharmaka und Placebo appliziert wurden
- jedes Pharmakon bzw. Placebo gleich häufig an den drei Zeitpunkten verabreicht wurde
- jedes Pharmakon bzw. Placebo gleich häufig an erster, zweiter und dritter Stelle eingenommen wurde.

Tabelle 9 zeigt den Versuchsplan.

Die Ergebnisse wurden in einen speziellen, eigens für diese Untersuchungen entworfenen, Versuchsbogen eingetragen (siehe Seite 31), um eine leichtere und schnellere statistische Auswertung zu ermöglichen.

Ziel dieses Versuchsplanes war ein Ausgleich der möglichen Einflußgrößen.

NAME: _____

7 1
1 2

PROBANDENNUMMER:

PROBANDENID:

TAG:

UHRZEIT:

FAHLE

BUCHSTABEN

PLATZ

1. Buchstabe:

1'

EKG
①

2'

2. Buchstabe:

1'

2'

3'

0 4 1 0

EKG
②

4'

5'

EKG
③

6'

7'

8'

0 4 1 0

9'

10'

3. Buchstabe:

1'

2'

3'

0 4 1 0

EKG
④

9'

0 4 1 0

4. EKG:

MEASURING

PO

(absolute)

MEASURING

PO

(relative)

①

③

②

④

0 4 1 0

(relative)

<u>Woche</u>	<u>Tag</u>	<u>Zeit 1</u>	<u>Zeit 2</u>	<u>Zeit 3</u>
I	1	1 (1)	2 (2)	3 (3)
	2	2 (1)	3 (2)	1 (3)
	3	3 (1)	1 (2)	2 (3)
II	1	5 (2)	6 (3)	4 (1)
	2	6 (2)	4 (3)	5 (1)
	3	4 (2)	5 (3)	6 (1)
III	1	9 (3)	7 (1)	8 (2)
	2	7 (3)	8 (1)	9 (2)
	3	8 (3)	9 (1)	7 (2)

TABELLE 9: Versuchsplan

Legende zu Tabelle 9:

Tag 1	Dienstag
Tag 2	Donnerstag
Tag 3	Freitag
1 - 9	Probandenfolge
(1)	Placebo
(2)	Alprenolol
(3)	Propranolol
Zeit 1	20.00 h
Zeit 2	20.30 h
Zeit 3	21.00 h

B. Untersuchungsgang

Zur Untersuchung wurden folgende Apparaturen verwendet:

- a) ein Kipptisch, der mit Hilfe eines Stellmotors die Versuchsperson aus der Horizontalen in die Senkrechte bringen konnte,
- b) ein Blutdruck-Meßapparat mit 14 cm-Manschette "Erkameter-Standard-Original", Garantie-Nr. 640749
- c) EKG-Gerät "Atlas 6/6" der Atlas-Werke, Bremen,
- d) ein Schlauchstethoskop.

Vor der oralen Verabreichung der Pharmaka bzw. des Placebo wurde eine Nahrungskarenz von vier Stunden eingehalten, um möglichst wenig Schwankungen bei der Resorption der Substanzen zu haben.

Die Einwirkungszeit der Pharmaka von einer Stunde verbrachten die Probanden in einem ruhigen, nur für sie reservierten Raum.

Danach folgte eine weitere Ruhezeit von ca. sieben Minuten auf dem horizontal gestellten Kipptisch, während der sich relativ konstante Ruhewerte für Pulsfrequenz und Blutdruck einstellten, von denen die beiden letzten in den Versuchsbogen eingetragen wurden. Gemessen wurde dabei in Abständen von einer Minute.

Gleichzeitig wurde ein Ruhe-EKG am Ende dieser Zeit registriert. Die angelegten Elektroden (Extremitätenableitungen I, II, und III sowie die Brustwandableitungen $V_4 - V_6$) blieben während des gesamten Versuchs fixiert, um weitere Registrierungen vornehmen zu können.

Nach Erhalt der sogenannten Ruhewerte wurden Kipptisch und Proband mittels Stellmotor in die senkrechte Stellung gebracht. In minütlichem Abstand folgten dann die Messungen von Pulsfrequenz, systolischem- und diastolischem Blutdruck; die Meßwerte wurden in den Versuchsbogen eingetragen. Nach drei Minuten und nach sechs Minuten, also während der orthostatischen Belastung, wurde jeweils ein EKG aufgezeichnet.

Mit Beendigung der Messungen in Orthostase wurden Kipptisch und Proband wieder mittels Stellmotor in die horizontale Lage gebracht.

Sofort bei Erreichen dieser Position wurden Pulsfrequenz und Blutdruck (systolisch sowie diastolisch) noch über drei Minuten in minütlichem Abstand gemessen und am Ende dieser Zeit erneut ein EKG registriert.

Die Pulsfrequenz wurde palpatorisch über der Arteria radialis bestimmt. Der systolische und diastolische Blutdruck wurde an der Arteria brachialis nach der Auskultationsmethode von Korotkoff mit Hilfe des Manometers von Riva-Rocci, der Druckmanschette nach von Recklinghausen und eines Schlauchstethoskops festgestellt. Die EKG-Ableitungen erfolgten mittels des auf Seite 33 angegebenen Gerätes.

C. Erläuterung der Parameter

Bei dem angegebenen Untersuchungsgang wurden sieben Kreislauf-Parameter bestimmt, die einer kurzen Erläuterung bedürfen.

1. Pulsfrequenz (Schläge pro Minute)

Die Pulsfrequenz ist eine fast lineare Funktion der körperlichen Arbeitsleistung und der Sauerstoffaufnahme. Mit Beginn der Belastung steigt die Herzschlagfrequenz in der Regel sofort an, zunächst schnell, dann allmählich in annähernd exponentieller Gesetzmäßigkeit in Abhängigkeit von der Leistungsgröße (10, 76).

Nur bei kleinen Dauerbelastungen stellt sich ein gleichbleibendes Niveau ein. Bei unserem Orthostaseversuch haben wir es mit einer solchen kleinen Dauerbelastung zu tun. Je leistungsfähiger der Kreislauf ist, desto geringer ist die Pulsfrequenzzunahme bei gleicher Leistungssteigerung.

2. Blutdruck (mm Hg) und Blutdruckamplitude (mm Hg)

Auch der systolische Blutdruck steigt bei Beginn einer Arbeitsbelastung an. Der diastolische Blutdruck verändert sich meist wenig, kann sogar unverändert bleiben, absinken oder auch ansteigen. In der Regel ist der systolische Blutdruckanstieg größer als der diastolische, so daß fast ausnahmslos eine Blutdruckamplitudenvergrößerung daraus resultiert.

Im Stehversuch kommt es hingegen normalerweise zu einem Absinken des systolischen Blutdruckes um höchstens 15 mm Hg sowie häufig zu einem Anstieg des diastolischen Druckes um höchstens 15 mm Hg. Damit ergibt sich eine Verkleinerung der Blutdruckamplitude. Diese Vorgänge und die reflektorische Frequenzerhöhung des Pulsschlages können bei ungünstigen Verhältnissen zu orthostatischen Regulationsstörungen führen (siehe auch Teil II c) (48, 79, 86).

Die Rückkehr zu den Ruhewerten erfolgt im Liegen wieder ziemlich rasch. Werte unter den Ausgangswerten werden schnell ausgeglichen (79).

Insgesamt gesehen, sind die Regulationsvorgänge und die Meßwerte stark von Alter, Trainingszustand und exogenen Einflüssen abhängig (10, 76).

3. PQ-Dauer oder PQ-Zeit (AV-Überleitungszeit)

Die AV-Überleitungszeit ist die Zeit, die die Erregung benötigt, um vom Sinusknoten bis zu den Kammern zu gelangen. Sie beträgt normalerweise 0,12 - 0,20 Sekunden und ist frequenzabhängig. Im Steh-EKG finden sich im Vergleich zum Liegen meistens nur dann PQ-Veränderungen, wenn sich auch gleichzeitig die Pulsfrequenz ändert (46, 66, 69).

4. Absolute und relative QT-Dauer oder absolute und relative QT-Zeit

Die QT-Dauer, also das Zeitintervall von Beginn der Q- bzw. R-Zacke bis zum Ende der T-Welle, entspricht der elektrischen Systole der Kammern; die weitgehend von der Herzfrequenz, in geringerem Maße jedoch auch vom jeweiligen vegetativen Tonus abhängig ist.

Im Steh-EKG ist sie häufig gegenüber dem EKG im Liegen etwas verlängert, bleibt jedoch im physiologischen Streubereich.

Fridericia, Bazett sowie Hegglin und Holzmann haben versucht, die Beziehung zwischen QT-Dauer und Herzfrequenz in eine Formel zu fassen (46).

Nach Lepeschkin (70) - modifiziert nach R. Heinecker - kann man die Abweichungen der QT-Dauer vom frequenzentsprechenden Normwert in Prozent ablesen. Dieser Wert wird relative QT-Dauer genannt, wobei der Normwert als 100 % bezeichnet wird. Der Normbereich der relativen QT-Dauer reicht von etwa 90 - 95 % bis etwa 115 %.

D. Rechnerische Auswertung und Erläuterung der statistischen Begriffe

Folgende Hypothesen galt es zu klären:

- a) In welchem Maß sind die Werte unter Ruhebedingungen konstant?
- b) Welche Veränderungen treten bei Gabe der Pharmaka und des Placebo auf?
- c) Welche Änderungen der Meßwerte ergeben sich bei Belastung?
- d) Wie verhalten sie sich in anschließen-der Ruhe?
- e) Wie ist das Verhalten der Größen im zeitlichen Ablauf Ruhe - Belastung - Ruhe bei Gabe der verschiedenen Pharmaka und von Placebo?

Zunächst wurde von allen Variablen für die Pharmaka und den Placebo Mittelwerte und Standardabweichungen nach folgenden Formeln berechnet:

(1) Mittelwerte

$$\bar{x} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i$$

mit

n = Zahl der Fälle

x_i = i-ter Meßwert

(2) Standardabweichungen

$$s = \sqrt{s^2}$$

mit

$$s^2 = \frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2$$

(3) Standardabweichung des Mittelwertes

$$s_{\bar{x}} = \frac{s}{\sqrt{n}}$$

Die Ergebnisse dieser Berechnungen sind im statistischen Anhang (Seite 52 bis Seite 68) dargestellt (Abbildung 3-9).

Mit Hilfe der multifaktoriellen Varianzanalyse ("Streuungszerlegung") wurde geprüft, ob sich die beobachteten Mittelwerte überzufällig voneinander unterscheiden.

Im varianzanalytischen Modell kann man gleichzeitig die Wirkung mehrerer Einflußgrößen ("Faktoren") auf das Zustandekommen der Meßergebnisse untersuchen, wobei die Faktoren jeweils mehrere Ausprägungen (mindestens zwei) besitzen. Es müssen zwei Typen von Einflußgrößen unterschieden werden:

Bei "random"-Faktoren können die erfaßten Ausprägungsstufen als Stichprobenelemente aufgefaßt werden (z.B. hier Versuchspersonen), "fix"-Faktoren haben in ihren Ausprägungen keinen Zufallscharakter (z.B. hier Pharmaka, Placebo; Dosierung; feste Zeitpunkte).

Auf methodische Einzelheiten kann hier nicht eingegangen werden; es wird auf die einführende statistische Literatur, z.B. Brownlee (18) verwiesen. Bei der varianzanalytischen Auswertung wird zunächst aus allen Einzelmeßwerten ein Gesamtmittelwert sowie die Streuung um diesen Mittelwert berechnet. Diese Streuung kann wegen der additiven Eigenschaft der Varianz in Komponenten zerlegt werden, die der Wirkung der einzelnen Faktoren und ihrer gegenseitigen Beeinflussung (Wechselwirkung, Interaktion) zugeordnet sind. Der Varianzteil der Meßwerte, der nicht den Einflußgrößen des varianzanalytischen Modells zugeordnet werden kann, wird als Reststreuung bezeichnet und kann als Versuchsfehler angesehen werden. Zum Nachweis einer Wechselwirkung oder der Wirkung eines Faktors wird die zugehörige Varianzkomponente (mittleres Abweichungsquadrat, MAQ) im allgemeinen durch die Reststreuungskomponente dividiert; dieser Quotient ist unter der Nullhypothese, d.h., der Annahme, daß die durch den Faktor bedingte Streuung größenordnungsmäßig nicht über den Versuchsfehler hinausgeht, F-verteilt mit sich aus dem Modell ergebenden Freiheitsgraden. Überschreitet der Quotient die nach Freiheitsgraden tabellierten 1 %- bzw. 5 %-Schranken der F-Verteilung, so ist die Wirkung des Faktors statistisch signifikant bzw. auffällig.

Die bei der Berechnung des korrekten F-Tests in Abhängigkeit vom verwendeten varianzanalytischen Modell zu beachtenden Regeln wurden von Dudeck (28) zusammengestellt und werden bei der Auswertung berücksichtigt. Die Ergebnisse der Varianzanalysen sind im statistischen Anhang (Seite 52 bis Seite 68) aufgeführt.

Wenn mit Hilfe des F-Tests die Wirkung eines Faktors statistisch gesichert wurde, so bedeutet das lediglich, daß die Nullhypothese

$$(4) \quad H_0 : \mu_1 = \mu_2 = \mu_3 = \dots = \mu_k$$

abgelehnt wird, d.h., daß die Gleichung (4) für die Mittelwerte μ_j der Grundgesamtheiten, aus denen die Stichprobenmittelwerte $\bar{x}_j$ berechnet wurden, mit der vorgegebenen Irrtumswahrscheinlichkeit nicht gilt. Wenn der mit dem F-Test untersuchte Faktor mehr als zwei Ausprägungen (also $k > 2$) besaß, müssen die hiermit nur pauschal nachgewiesenen Mittelwertsdifferenzen lokalisiert werden. Hierzu wird der Tukey-Test angewendet, der es gestattet, alle paarweisen Mittelwertsdifferenzen simultan zu untersuchen.

Mit dem Tukey-Test werden zu den beobachteten Mittelwertsdifferenzen $\bar{x}_i - \bar{x}_j$ Konfidenzintervalle berechnet, die bei vorgegebener Irrtumswahrscheinlichkeit die wahre Mittelwertsdifferenz

$\mu_i - \mu_j$ enthalten:

$$(5) \quad |\bar{x}_i - \bar{x}_j| - T_\alpha \leq \mu_i - \mu_j \leq |\bar{x}_i - \bar{x}_j| + T_\alpha$$

Liegt der Wert 0 nicht in einem solchen Intervall, so kann mit der Irrtumswahrscheinlichkeit α festgestellt werden, daß die beobachteten Mittelwerte sich voneinander unterscheiden. T_α wird berechnet nach

$$(6) \quad T_\alpha = \sqrt{\frac{MAQ}{n}} \cdot q(\alpha, k, y)$$

Hierbei ist:

- MAQ = Nenner des zugehörigen F-Tests
- y = Freiheitsgrade von MAQ
- n = Zahl der Fälle, aus denen ein Mittelwert berechnet wurde
- k = Zahl aller zu vergleichenden Mittelwerte
- q = studentisierter Extrembereich
- nach Documenta Geigy (27) -

Die Ergebnisse der verschiedenen durchgeführten Tukey-Tests sind im statistischen Anhang (Seite 52 bis Seite 68) in einer Differenzmatrix dargestellt, in der die nachgewiesenen Unterschiede besonders gekennzeichnet sind.

Zu den Wechselwirkungen zwischen den einzelnen Faktoren sei noch vermerkt, daß dann, wenn keine Wechselwirkung nachweisbar ist, wenn z.B. die Zeitpunkte keine Beeinflussung der Pharmaka bzw. Placebo-Wirkung zeigen, die Kurven parallel verlaufen. Gesicherte Wechselwirkung zeigt dagegen eine Nichtparallelität.

V. Untersuchungsergebnisse

Alle Probanden konnten die geforderten Leistungen erfüllen. Bei zwei Versuchspersonen aufgetretene orthostatische Regulationsstörungen beeinflussten den Ablauf nicht und waren auf exogene Einflüsse zurückzuführen.

Von drei Probanden wurde nach der Verabreichung von Propranolol am nächsten Tag leichte Müdigkeit angegeben. Die Versuchsergebnisse, wie sie in den Varianzanalyse-Tabellen sowie in den graphischen Darstellungen aufgeführt sind, ebenso die Differenzmatrix der durchgeführten Tukey-Tests, die zu den folgenden Abschnitten A - C gehören, sowie auch die Legende dazu, sind im statistischen Anhang (Seite 52 bis Seite 68) zu finden.

A. Pulsfrequenz

In der multifaktoriellen Varianzanalyse (Tabelle Seite 13,Seite 61) zeigten sich auffällige ($p < 0,05$) Unterschiede in der Pulsfrequenz. Im Tukey-Test (Tabelle 17,Seite 68) ließ sich eine statistisch auffällige Verlangsamung der Pulsfrequenz unter Propranolol gegenüber Placebo nachweisen, während zwischen Alprenolol und Placebo sowie zwischen Alprenolol und Propranolol keine statistisch gesicherten Unterschiede zu finden waren.

Die Graphik (Abbildung 6, Seite 60) zeigt, dass die Werte für Alprenolol in Ruhe höher als die Placebo-Werte liegen, während sie in Orthostase zwischen den Werten von Placebo und Propranolol zu finden sind.

Propranolol selbst verlangsamt die Pulsfrequenz zu allen Zeitpunkten.

B. Systolischer Blutdruck

Die Varianzanalyse (Tabelle 10, Seite 55) ergab eine signifikante ($p < 0,01$) Senkung des systolischen Blutdruckes. Im Tukey-Test (Tabelle 17, Seite 68) konnte diese Signifikanz für Propranolol spezifiziert werden.

Aber auch hier zeigt die Graphik (Abbildung 3, Seite 54) - bei fast parallelem Kurvenverlauf - dass auch Alprenolol, allerdings ohne statistische Sicherung, ebenso wie Propranolol den systolischen Blutdruck zu allen Zeitpunkten gegenüber Placebo senkt.

Graphisch sichtbare Unterschiede zwischen Alprenolol und Propranolol, das den Blutdruck stärker zu senken scheint, sind statistisch jedoch nicht belegbar.

C. Diastolischer Blutdruck

Bei den Werten für den diastolischen Blutdruck ließen sich keine Unterschiede zwischen den Pharmaka und dem Placebo nachweisen (Tabelle 11, Seite 57).

Lediglich in der Graphik (Abbildung 4, Seite 56) kommt es zum Ausdruck, dass alle orthostatischen Werte der sich mehrfach kreuzenden Kurven von Alprenolol- und Propranolol-Meßergebnissen unterhalb der Werte, die beim Placebo-Versuch erzielt wurden, liegen.

D. Blutdruckamplitude

Die Ergebnisse für die Blutdruckamplitude sind verständlicherweise weitgehend von den systolischen- und diastolischen Blutdruck-Werten abhängig.

Die Varianzanalyse (Tabelle 12, Seite 59) zeigt eine auffällige ($p < 0,05$) Verkleinerung der Amplitude durch die Pharmaka (Propranolol und Alprenolol), die im Tukey-Test nur noch für Propranolol zu spezifizieren war.

In der Graphik (Abbildung 5, Seite 58) liegen die Ruhewerte von Propranolol und Alprenolol unter den Werten des Placebo. Propranolol zeigt eine stärkere Verkleinerung der Blutdruckamplitude als Alprenolol.

Im Anfang der Orthostase liegen die Kurven von Alprenolol und des Placebo dicht beisammen und kreuzen sich, während sie gegen Ende und in Ruhe einen annähernd parallelen Verlauf zeigen.

Die Propranolol-Kurve liegt dagegen zu allen Zeitpunkten deutlich unterhalb der anderen Kurven.

E. PQ-Dauer oder PQ-Zeit (AV-Überleitungszeit)

Hierbei konnte lediglich bei einem Ruhewert (Zeitpunkt 1) für beide Pharmaka eine auffällige ($p < 0,05$) Verlängerung statistisch gesichert werden (Tabelle 16, Seite 67).

Dies wird auch in der Graphik (Abbildung 9, Seite 66) deutlich, bei der auch alle anderen Werte für Propranolol und Alprenolol zu den verschiedenen Zeitpunkten auf eine Verlängerung der PQ-Zeit gegenüber Placebo hindeuten. Unterschiede zwischen den beiden

Beta-Rezeptorenblockern sind bei diesen Ergebnissen nicht zu verifizieren. Die Ruhewerte liegen höher als die Werte bei Orthostase.

F. Absolute QT-Dauer oder absolute QT-Zeit

Statistisch (Tabelle 14, Seite 63) und graphisch (Abbildung 7 Seite 62) konnten hierbei keine Unterschiede im Vergleich zum Leerversuch festgestellt werden.

Für alle drei Versuche lagen die Ruhewerte höher als die Werte bei Orthostase.

G. Relative QT-Dauer oder relative QT-Zeit

Die Varianzanalyse (Tabelle 15, Seite 65) erbrachte signifikante ($p < 0,01$) Verlängerungen der relativen QT-Zeit an den Zeitpunkten 1 und 3 in Bezug auf die Applikation der Pharmaka. Da aber die absolute QT-Zeit keine statistisch faßbaren Ergebnisse erbracht hatte und bei der Erfassung der relativen QT-Zeit nach Ledeschkin (70) -modifiziert nach R. Heinecker (46) - eine Genauigkeit von mehr als 5% als unnötig betrachtet wird, wurde auf eine weitere statistische Prüfung der Signifikanzen verzichtet.

Im graphischen Bild (Abbildung 8, Seite 64) ist die Tendenz zu erkennen, daß sich im Gegensatz zu Propranolol Alprenolol weitgehend dem Placebo ähnlich verhält.

VI. Besprechung der Versuchsergebnisse

Bei den vergleichenden Untersuchungen von Alprenolol und Propranolol bei Orthostase-Belastung mit Hilfe eines Kipptisches kamen im wesentlichen die nach ihren pharmakologischen Eigenschaften zu erwartenden Wirkungen zur Beobachtung (vergleiche Teile II und III).

Die Pulsfrequenz fand sich bei beiden Substanzen im Orthostaseversuch verlangsamt, statistisch ließ sich jedoch nur für Propranolol eine Verlangsamung gegenüber Placebo nachweisen ($p < 0,05$). Alprenolol zeigte dagegen sogar in Ruhe höhere Werte als Placebo.

Auch hinsichtlich des systolischen Blutdrucks war die Wirkung bei Propranolol stärker als bei Alprenolol.

Eine signifikante ($p < 0,01$) Senkung des systolischen Blutdrucks war statistisch nur bei Propranolol festzustellen, während die demgegenüber geringere Senkung bei Alprenolol nicht statistisch faßbar war.

Der diastolische Blutdruck ließ bei beiden Pharmaka keine nennenswerte Veränderung erkennen, so dass eine statistisch auffällige ($p < 0,05$) Verkleinerung der Blutdruckamplitude nur bei Propranolol nachweisbar war, während bei Alprenolol eine solche Amplitudenverkleinerung nicht festgestellt werden konnte.

Die nach Placebo-Gabe erfolgten Veränderungen der einzelnen Kreislauf-Parameter (vergleiche Teil II c) entsprechen in ihrer Art und ihrem Ausmaß der normalen Kreislaufreaktion im Orthostaseversuch mittels Kipptisch.

Die Orthostaseversuche mittels eines Kipptisches lassen erkennen, daß unter der Wirkung der Beta-Receptoren blockierenden Pharmaka Propranolol und Alprenolol die für die Orthostase notwendigen physiologischen Anpassungsvorgänge des Herz-Kreislauf-Apparates beeinträchtigt wurden. Dabei erscheint bei den verwendeten Dosen, die entsprechend den Informationen in der Literatur (11, 50) als äquieffektiv gelten, Propranolol stärker wirksam zu sein als Alprenolol. Die Wirkung darf auch in den Orthostase-Versuchen in erster Linie in einer Drosselung der Herztätigkeit mit Herzfrequenzverlangsamung und Schlagvolumenverminderung gesehen werden, so daß insgesamt das Herzzeitvolumen vermindert und die arterielle Durchblutung der Peripherie herabgesetzt wird. Durch teilweise oder weitgehend gänzliche Blockierung sympathischer Impulse am Herzen entsteht dabei ein hypodynamer Kreislaufzustand, der in Orthostase durch Einschränkung oder Wegfall der für eine zweckmäßige Anpassung des Kreislaufs notwendigen sympathischen Impulse noch verstärkt wird und unter Umständen zum Kollaps führen kann. Propranolol und offenbar in geringerem Maße Alprenolol sind also in der Lage, eine orthostatische Regulationsstörung zu verstärken oder überhaupt erst hervorzurufen.

Dadurch wird der Anwendungsbereich dieser Pharmaka eingeschränkt. Andererseits erscheinen diese Substanzen geeignet, eine unphysiologisch hohe oder sogar überschießend sympathikotone und damit unökonomische Kreislaufeinstellung mit hyperdynamer Herztätigkeit zu bremsen und dadurch den Kreislauf ökonomischer zu gestalten.

Die hypodynamische Wirkung im Orthostaseversuch ist bei Propranolol stärker als bei Alprenolol, so daß bei Propranolol die Gefahr eines orthostatischen Kollaps' größer sein dürfte als bei Alprenolol.

Wenn bei äquieffektiven Dosen diese hypodynamen Effekte sich bei Alprenolol nicht so stark und ungünstig auswirken, wie durch die Untersuchungen gezeigt werden konnte, so darf diese bessere Kreislaufstabilität im Orthostaseversuch bei Alprenolol darauf zurückgeführt werden, daß Alprenolol - wie die pharmakologischen Untersuchungen haben zeigen können (2, 3) - neben seinen Beta-Rezeptoren blockierenden Eigenschaften zusätzlich noch gewisse sympathikomimetische Wirkungen besitzt, die für die Stabilität des Kreislaufs im Orthostaseversuch sorgen. Unter seiner Einwirkung verhalten sich die einzelnen Kreislauf-Parameter weitgehend dem Verhalten des Kreislaufs in Orthostase unter normalen Bedingungen - also ohne Einwirkung eines Pharmakon - angenähert, wie aus dem Vergleich mit einem Placebo geschlossen werden darf.

Bei den EKG-Parametern wurde lediglich eine Verlängerung (statistisch nur zu einem Zeitpunkt gesichert) der PQ-Dauer sowohl in Ruhe als auch in Orthostase gefunden, wobei jedoch keine Unterschiede zwischen Propranolol und Alprenolol erkennbar waren.

Dieses Ergebnis erscheint fragwürdig, zumal andere Untersucher zu abweichenden Resultaten gekommen waren (5, 75, 90).

Eindeutige Veränderungen der absoluten und relativen QT-Dauer durch die Beta-Rezeptoren blockierenden Pharmaka konnten im Gegensatz zu den Angaben von Kirchhoff, Kümmerle und Düsterlho (61) nicht festgestellt werden, so daß dadurch die Befunde von Trübestein und Winkler (90) eine Bestätigung finden.

Es darf vermutet werden, daß die relativ längere Dauer der PQ-Zeit und der QT-Dauer im Liegen gegenüber der Orthostase dadurch zustande kommt, daß durch die verwendeten Dosen keine völlige Blockierung der

Beta-Receptoren bewirkt worden ist und deshalb gegenregulatorisch ausgelöste sympathische Impulse noch wirksam werden konnten.

VII. Zusammenfassung

Die Wirkung zweier Beta-Receptoren blockierender Substanzen - Alprenolol und Propranolol - wurden in Ruhe und in Orthostase in Vibrotischversuchen miteinander verglichen.

Als Versuchspersonen stellten sich neun gesunde Männer im Alter von 22 - 35 Jahren zur Verfügung.

Es wurden verschiedene Kreislauf- und EKG-Parameter geprüft.

Unter der Einwirkung der Beta-Receptoren blockierenden Substanz Propranolol wurde in Ruhe wie auch im Orthostaseversuch die Pulsfrequenz statistisch gesichert stärker verlangsamt als bei Einwirkung eines Placebo.

In gleicher Weise und statistisch gesichert kam im Orthostaseversuch eine stärkere Senkung auch des systolischen Blutdrucks und Minderung der Blutdruckamplitude zur Beobachtung.

Diese Befunde ließen sich für Propranolol sichern. Bei Alprenolol waren gleichsinnige Veränderungen weniger stark ausgeprägt und lagen noch im Zufallsbereich. Unterschiede zwischen Propranolol und Alprenolol ließen sich nicht sichern.

Diastolischer Blutdruck und die absolute und relative QT-Dauer ließen keine sicheren Veränderungen erkennen.

Die PQ-Dauer war dagegen im Liegen und im Orthostaseversuch gering verlängert, ohne daß dabei Unterschiede zwischen Propranolol und

Alprenolol erkennbar waren.

Bei Anwendung äquieffektiver Dosen wurde der Kreislauf im Orthostaseversuch durch Alprenolol stabiler gehalten, während er bei Propranolol labiler gefunden wurde und eine Kollapsbereitschaft erkennen ließ.

VIII. Statistischer Anhang

Legende zu den nachfolgenden

V A R I A N Z A N A L Y S E - T A B E L L E N

und den

G R A P H I S C H E N D A R S T E L L U N G E N

SRR = Systolischer Blutdruck

DRR = Diastolischer Blutdruck

ARR = Blutdruckamplitude

PULS-

FREQUENZ = Pulsschläge pro Minute

QT-Dauer
(absolut) = absolute QT-Dauer im EKG

QT-Dauer
(relativ) = relative QT-Dauer nach Lепeschin (Modifikation nach
R. Heinecker)

PQ-Dauer = PQ-Dauer im EKG

EG = Beteiligte Einflußgrößen

1 2

1 3 = Wechselwirkungen der angegebenen Einflußgrößen

2 3

Rest = Reststreuungskomponente

Total = Totale Varianz

F-Wert = Prüfgröße

FG = Anzahl der Freiheitsgrade

SAQ = Summe der Abweichungsquadrate

MAQ = Mittlere Abweichungsquadrate

MDD = Mittelwertsdifferenzen

S = Signifikanz

* = auffällig ($p < 0,05$)

* * = signifikant ($p < 0,01$)

n.s. = nicht signifikant

M₁ = Placebo

M₂ = Alprenolol (Aptin^(R))

M₃ = Propranolol (Dociton^(R))

Pers. = Personen

Med. = Medikamente und Placebo

Zeitp. = Zeitpunkte in Minuten (siehe Versuchsbogen)

Zeit-
punkt

① - ④
(t₁-t₄) = Zeitpunkte der EKG-Ableitungen (siehe Versuchsbogen)



= Die senkrechten Pfeile zeigen Beginn und Ende der Orthostase an

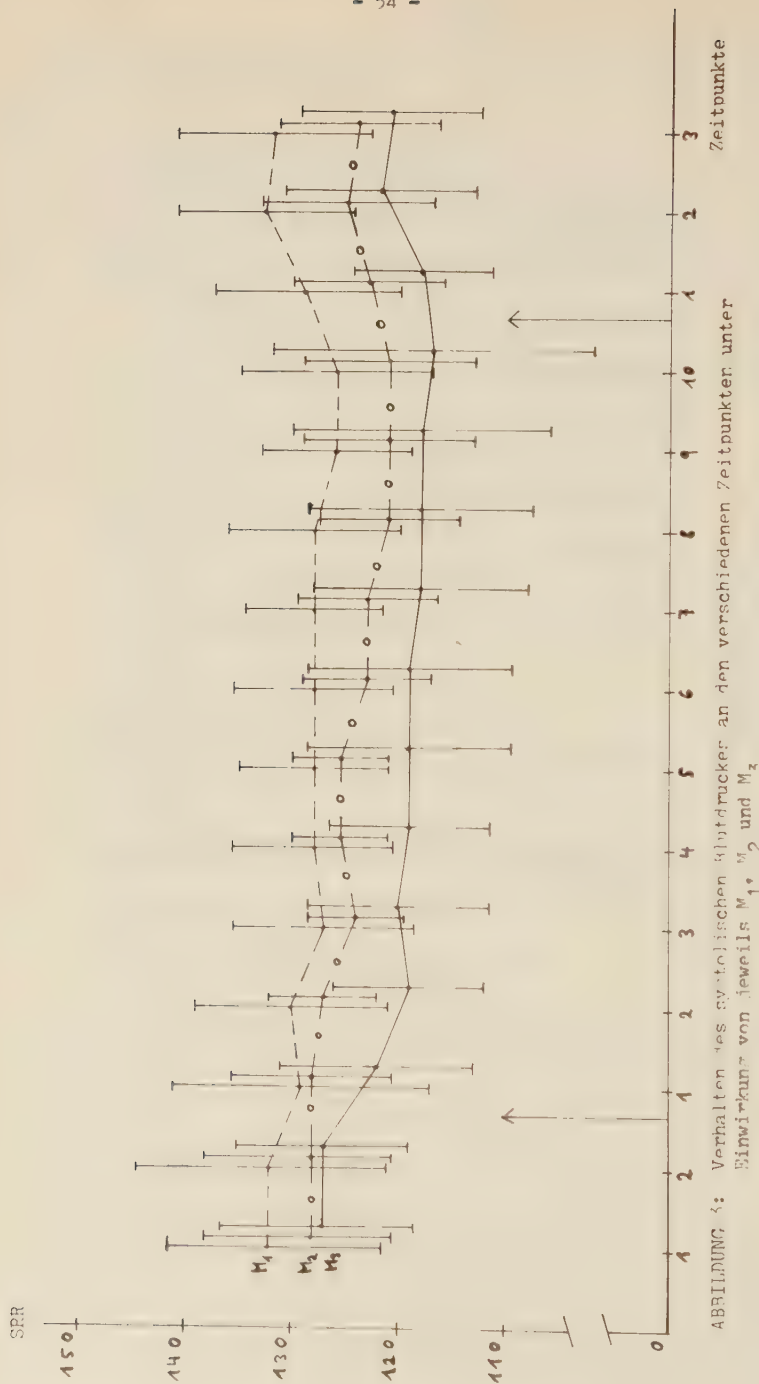


ABBILDUNG 4: Verhalten des systolischen Blutdruckes an den verschiedenen Zeitpunkten unter Einwirkung von jeweils M_1 , M_2 und M_3

S Y S T O L I S C H E R B L U T D R U C K

<u>EG</u>	<u>FG</u>	<u>SAQ</u>	<u>MAQ</u>	<u>F-Wert</u>	<u>S</u>
1 Pers.	8	10 947.530	1 368.441	84.6	* *
2 Med.	2	5 377.901	2 688.950	6.79	* *
3 Zeitp.	14	2 017.530	144.109	8.07	* *
12	16	6 334.320	395.895	24.5	* *
13	112	5 324.691	47.541	2.94	* *
23	28	499.876	17.852	1.1	n.s.
Rest	224	3 621.234	16.166		
Total	404	34 123.086			

TABELLE 10: Ergebnisse der Varianzanalyse des systolischen Blutdrucks

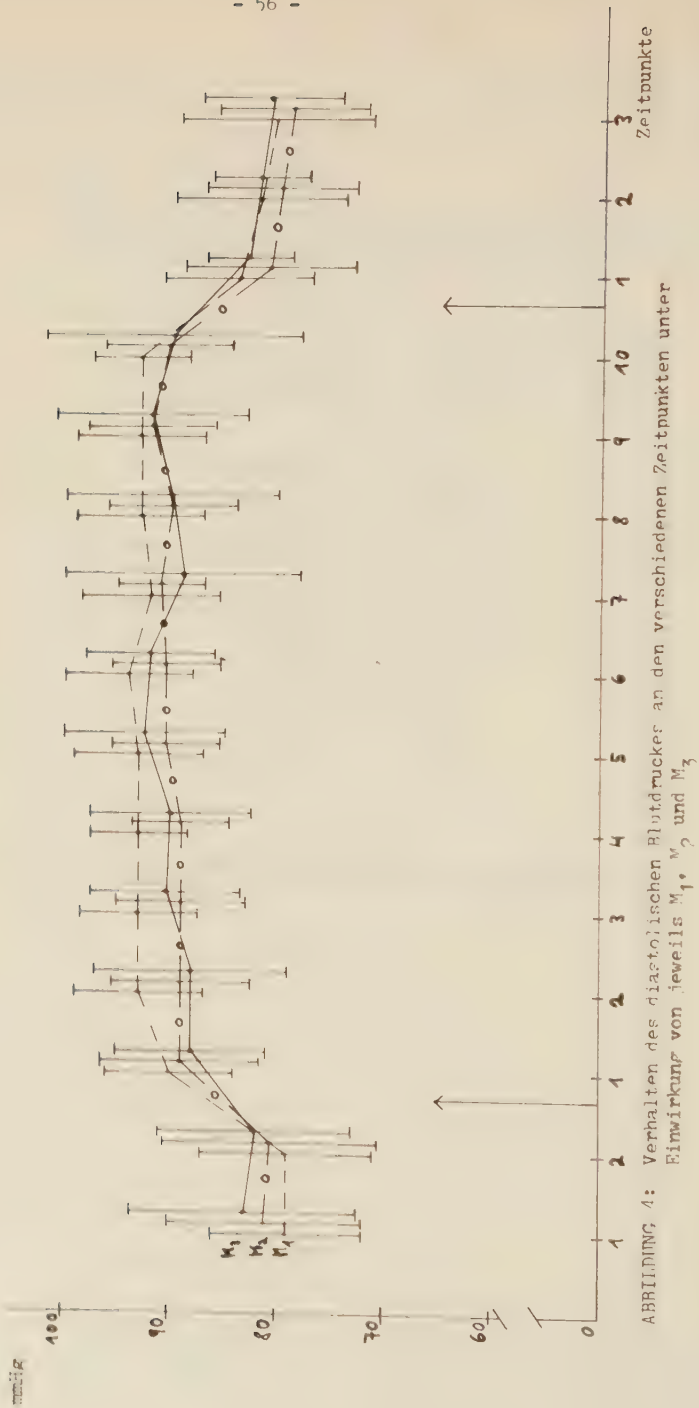
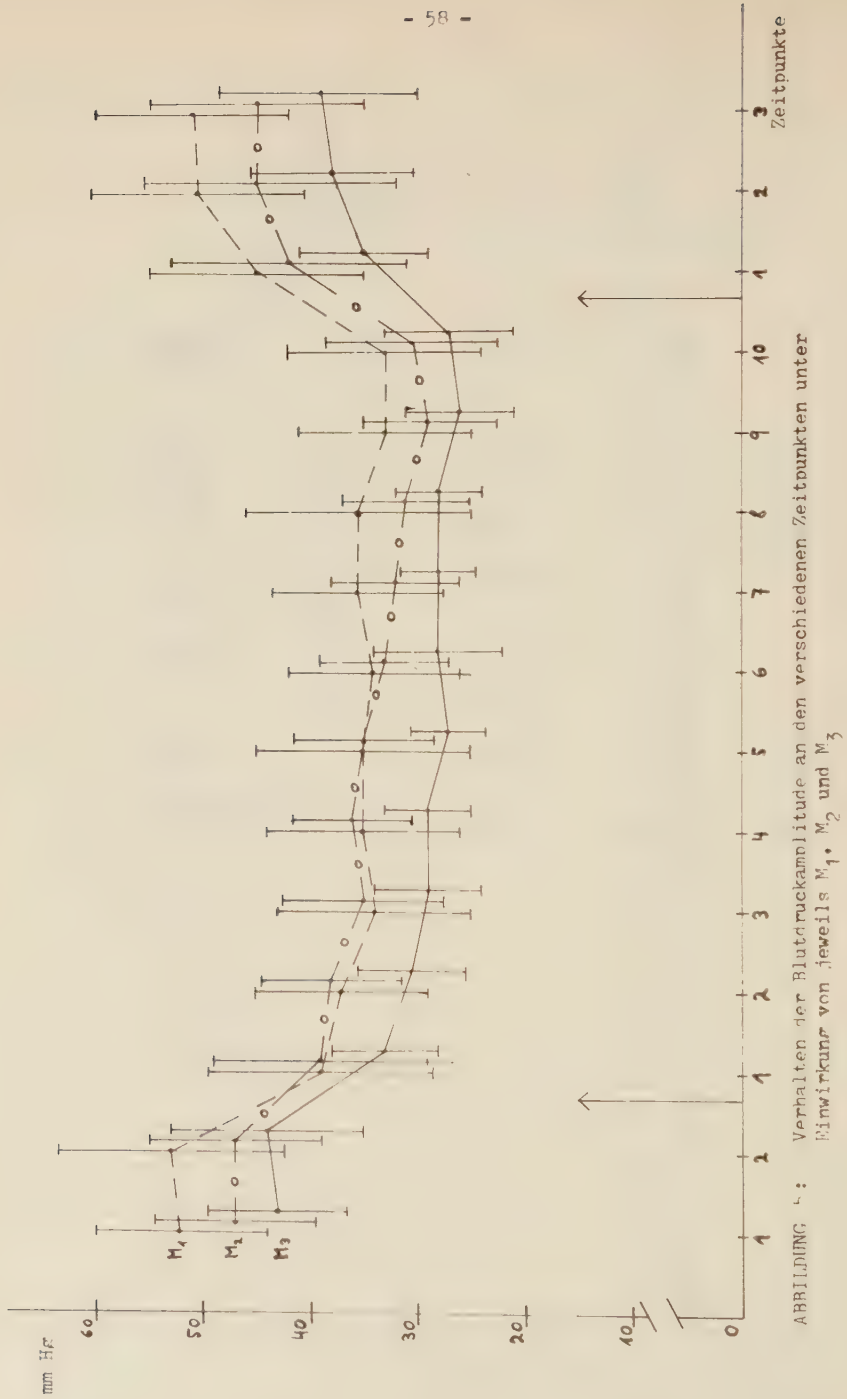


ABBILDUNG 4: Verhalten des diastolischen Blutdruckes an den verschiedenen Zeitpunkten unter Einwirkung von jeweils M_1 , M_2 und M_3

DIASTOLISCHER BLUTDRUCK

<u>EG</u>	<u>FG</u>	<u>SAQ</u>	<u>MAQ</u>	<u>F-Wert</u>	<u>S</u>
1 Pers.	8	7 537.901	942.237	64.6	* *
2 Med.	2	298.271	149.135	0.5	n.s.
3 Zeitp.	14	8 971.234	640.802	21.5	* *
12	16	4 628.395	289.274	19.8	* *
13	112	3 345.432	29.869	2.0	* *
23	28	440.617	15.736	1.1	n.s.
Rest	224	3 266.049	14.580		
Total	404	2 844.901			

TABELLE 11: Ergebnisse der Varianzanalyse des diastolischen Blutdrucks



ABILDUNG 4: Verhalten der Blutdruckamplitude an den verschiedenen Zeitpunkten unter Einwirkung von jeweils M₁, M₂ und M₃

B L U T D R U C K A M P L I T U D E

<u>EG</u>	<u>FG</u>	<u>SAQ</u>	<u>MAQ</u>	<u>F-Wert</u>	<u>S</u>
1 Pers.	8	7 296.049	912.006	47.51	* *
2 Med.	2	4 209.012	2 104.506	5.10	*
3 Zeitp.	14	16 575.679	1 183.977	35.28	* *
12	16	6 590.987	411.936	21.46	* *
13	112	3 757.654	33.550	1.74	* *
23	28	633.580	22.627	1.17	n.s.
Rest	224	4 299.753	19.195		
Total	404	43 362.716			

TABELLE 12: Ergebnisse der Varianzanalyse der Blutdruckamplitude

Pulsfrequenz

Schläge
pro Minute

90

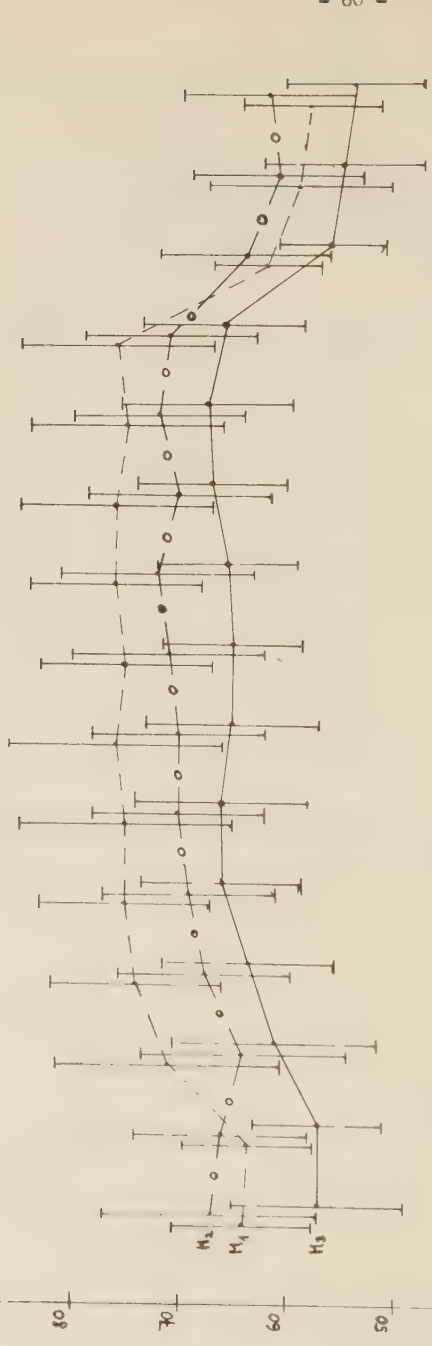


ABBILDUNG 6: Verhalten der Pulsfrequenz an den verschiedenen Zeitpunkten unter
Einwirkung von jeweils M₁, M₂ und M₃

P U L S F R E Q U E N Z

<u>FG</u>	<u>FG</u>	<u>SAQ</u>	<u>MAQ</u>	<u>F-Wert</u>	<u>S</u>
1 Pers.	8	9 784.730	1 223.091	88.87	* *
2 Med.	2	4 870.064	2 435.032	4.64	*
3 Zeitp.	14	9 645.886	688.991	38.07	* *
12	16	8 387.713	524.232	38.09	* *
13	112	2 026.824	18.096	1.31	*
23	28	1 091.713	38.989	2.83	* *
Rest	224	3 082.508	13.761		
Total	404	38 889.441			

TABELLE 13: Ergebnisse der Varianzanalyse der Pulsfrequenz

QT-Dauer
(absolut)

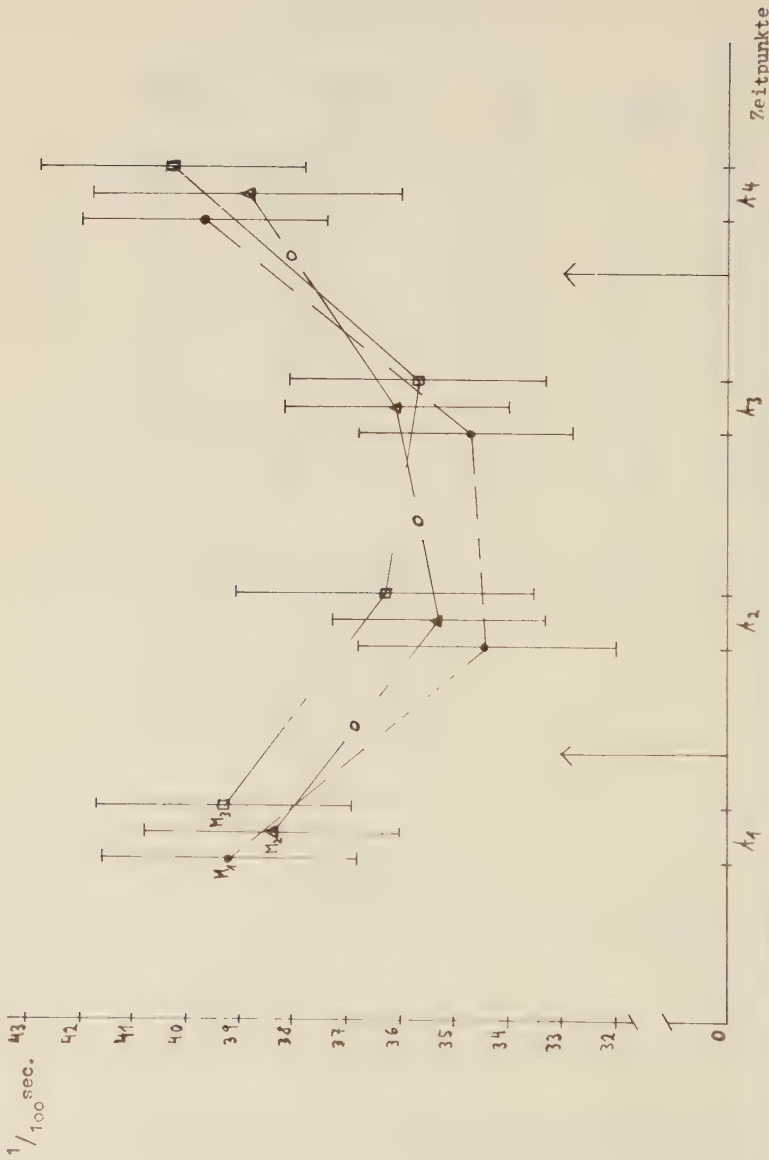


ABBILDUNG 7: Verhalten der absoluten QT-Dauer an den verschiedenen Zeitpunkten unter Einwirkung von jeweils M_1 , M_2 und M_3

A B S O L U T E Q T - D A U E R

Zeitpunkt 1

<u>EG</u>	<u>FG</u>	<u>SAQ</u>	<u>MAQ</u>	<u>F-Wert</u>	<u>S</u>
1 Med.	2	4.222	2.111	0.910	n.s.
2 Pers.	8	102.666	12.833	5.553	* *
Rest	16	37.111	2.319		
Total	26	144.000			

Zeitpunkt 2

<u>EG</u>	<u>FG</u>	<u>SAQ</u>	<u>MAQ</u>	<u>F-Wert</u>	<u>S</u>
1 Med.	2	16.074	8.037	3.391	n.s.
2 Pers.	8	102.296	12.787	5.395	* *
Rest	16	37.925	2.370		
Total	26	156.296			

Zeitpunkt 3

<u>EG</u>	<u>FG</u>	<u>SAQ</u>	<u>MAQ</u>	<u>F-Wert</u>	<u>S</u>
1 Med.	2	9.851	4.925	1.996	n.s.
2 Pers.	8	73.407	9.175	3.719	*
Rest	16	39.481	2.467		
Total	26	122.740			

Zeitpunkt 4

<u>EG</u>	<u>FG</u>	<u>SAQ</u>	<u>MAQ</u>	<u>F-Wert</u>	<u>S</u>
1 Med.	2	9.407	4.703	1.885	n.s.
2 Pers.	8	124.962	15.620	6.260	* *
Rest	16	39.925	2.495		
Total	26	174.296			

TABELLE 14: Ergebnisse der Varianzanalyse der absoluten QT-Dauer

QT-Dauer
(relativ)

%

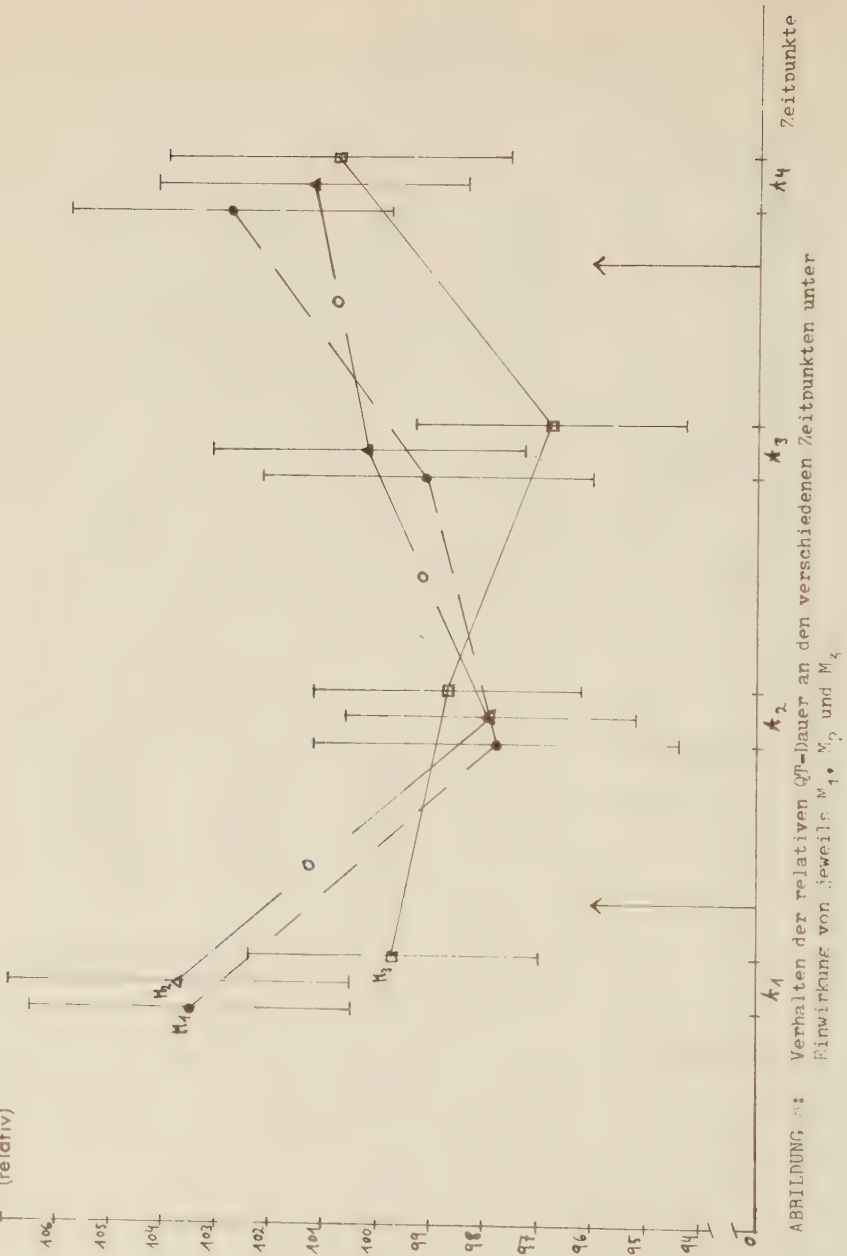


ABBILDUNG 3: Verhalten der relativen QT-Dauer an den verschiedenen Zeitpunkten unter Einwirkung von jeweils M_1 , M_2 und M_3

RELATIVE QT-DAUER

Zeitpunkt 1

<u>EG</u>	<u>FG</u>	<u>SAQ</u>	<u>MAQ</u>	<u>F-Wert</u>	<u>S</u>
1 Med.	2	93.407	46.703	7.010	* *
2 Pers.	8	107.629	13.453	2.019	n.s.
Rest	16	106.592	6.662		
Total	26	307.629			

Zeitpunkt 2

<u>EG</u>	<u>FG</u>	<u>SAQ</u>	<u>MAQ</u>	<u>F-Wert</u>	<u>S</u>
1 Med.	2	4.222	2.111	0.458	n.s.
2 Pers.	8	130.666	16.333	3.542	*
Rest	16	73.777	4.611		
Total	26	208.666			

Zeitpunkt 3

<u>EG</u>	<u>FG</u>	<u>SAQ</u>	<u>MAQ</u>	<u>F-Wert</u>	<u>S</u>
1 Med.	2	55.629	27.814	9.461	* *
2 Pers.	8	152.962	19.120	6.504	* *
Rest	16	47.037	2.939		
Total	26	255.629			

Zeitpunkt 4

<u>EG</u>	<u>FG</u>	<u>SAQ</u>	<u>MAQ</u>	<u>F-Wert</u>	<u>S</u>
1 Med.	2	19.185	9.592	2.701	n.s.
2 Pers.	8	162.296	20.287	5.713	* *
Rest	16	56.814	3.550		
Total	26	238.296			

TABELLE 15: Ergebnisse der Varianzanalyse der relativen QT-Dauer

W-Dauer

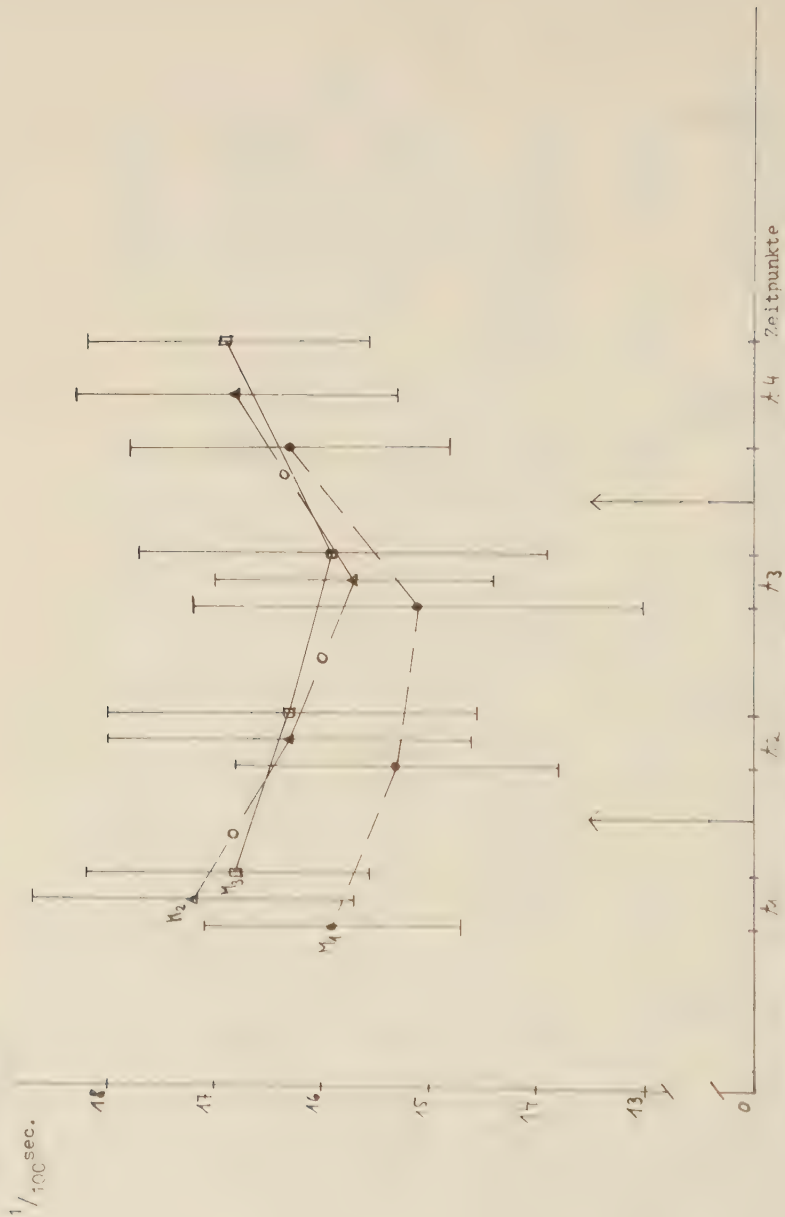


ABBILDUNG 5: Verhalten der W-Dauer an den verschiedenen Zeitpunkten unter Einwirkung von jeweils M_1 , M_2 und M_3

PQ - D A U E R

Zeitpunkt 1

<u>EG</u>	<u>FG</u>	<u>SAQ</u>	<u>MAQ</u>	<u>F-Wert</u>	<u>S</u>
1 Med.	2	8.666	4.333	3.714	*
2 Pers.	8	22.666	2.833	2.429	n.s.
Rest	16	18.666	1.166		
Total	26	50.000			

Zeitpunkt 2

<u>EG</u>	<u>FG</u>	<u>SAQ</u>	<u>MAQ</u>	<u>F-Wert</u>	<u>S</u>
1 Med.	2	6.000	3.000	2.323	n.s.
2 Pers.	8	43.333	5.416	4.194	* *
Rest	16	20.666	1.291		
Total	26	70.000			

Zeitpunkt 3

<u>EG</u>	<u>FG</u>	<u>SAQ</u>	<u>MAQ</u>	<u>F-Wert</u>	<u>S</u>
1 Med.	2	3.185	1.592	2.098	n.s.
2 Pers.	8	67.185	8.398	11.061	* *
Rest	16	12.148	0.759		
Total	26	82.518			

Zeitpunkt 4

<u>EG</u>	<u>FG</u>	<u>SAQ</u>	<u>MAQ</u>	<u>F-Wert</u>	<u>S</u>
1 Med.	2	1.851	0.925	1.220	n.s.
2 Pers.	8	12.148	0.759		* *
Rest	16	49.629			
Total	26				

TABELLE 16: Ergebnisse der Varianzanalyse der PQ-Dauer im EKG

Differenzmatrix zur Darstellung der Ergebnisse der durchgeführten

T U K E Y - T E S T S

1. SRR:

<u>Stufe d. Faktors</u>	<u>Mittelwert</u>	<u>MWD</u>	<u>S</u>	<u>MWD</u>	<u>S</u>
M ₁	129.11	-			
M ₂	124.62	4.48	n.s.	-	
M ₃	120.18	8.92	* *	4.44	n.s.

2. ARR:

<u>Stufe d. Faktors</u>	<u>Mittelwert</u>	<u>MWD</u>	<u>S</u>	<u>MWD</u>	<u>S</u>
M ₁	40.18	-			
M ₂	37.66	2.52	n.s.	-	
M ₃	32.44	7.74	*	5.22	n.s.

3. PULSFREQUENZ:

<u>Stufe d. Faktors</u>	<u>Mittelwert</u>	<u>MWD</u>	<u>S</u>	<u>MWD</u>	<u>S</u>
M ₁	70.42	-			
M ₂	67.79	2.63	n.s.	-	
M ₃	62.11	8.31	*	5.68	n.s.

TABELLE 17: Ergebnisse der Tukey-Tests für SRR, ARR und Pulsfrequenz

8. Ariens, E.J. Pharmakologie des adrenergen Systems
 Das Medizinische Prisma 2 (1970)
 Copyright by C.H. Boehringer Sohn, Ingelheim/Rhein

9. Bay, G. Hämodynamic effects of propranolol in acute
P. Lundlarsen myocardial infarction.
E. Lorentsen Brit. med. J. 1, 141-143 (1967)

10. Barthenheier W. Vergleichende Untersuchungen über die Wirksamkeit
 zweier β -Rezeptoren blockierender Substanzen
 (Propranolol und Oxprenolol) bei dosierter kör-
 perlicher Belastung.
 Inaugural-Dissertation, Mainz (1970)

11. Becker, H.-J. Verhalten der Herzschlagfrequenz, der körperlichen
P. Mitrou Leistungsfähigkeit und der peripheren Durchblutung
P. Petersen bei Gesunden nach Gabe von β -Rezeptorenblockern.
J.C.F. Schubert u. Aus: Aktuelle Probleme der β -Rezeptorenblockade
M. Kaltenbach Schattauer, Stuttgart - New York (1970).

12. Belz, G.G. Behandlung der idiopathischen hypertrophen subvalvulären
 Aortenstenose mit Propranolol.
 Med. Klin. 64, 2019-2020 (1969)

13. Bender, F. Vergleichende Untersuchung zur negativ chronotropen
E. Schmidt u.a. Wirkung von Aptin und Propranolol.
 Aus: Aktuelle Probleme der β -Rezeptorenblockade,
 Schattauer, Stuttgart - New York (1970)

14. Björntrop, P. Klinische Untersuchungen über die optischen Isomere
 eines β -Rezeptorenblockers bei Angina Pectoris.
 Aus: Aktuelle Probleme der β -Rezeptorenblockade,
 Schattauer, Stuttgart - New York (1970).

15. Björntrop, P. The effect of a β -adrenergic receptor antagonist
L.Ek, S.Olsson (H 56/28) on lipid mobilization.
and G.Schröder Acta pharmacol. et toxicol. 25, Suppl. 2, 51-62
 (1967)

16. Björntrop, P. The treatment of angina pectoris with a new
 β -receptor blocking agent.
 Acta med. scand. 182, 285-291 (1967)

17. Brown, R.W. Effect of propranolol on exercise tolerance
 A.J. Goble of patients with atrial fibrillation.
 Brit. med. J. 2, 279 (1969)

18. Brownlee, K.A. Statistical theory and methodology in science
 and engineering.
 Wiley, New York - London (1961)

19. Corrodi, H. Gaschromatische Bestimmung von Aptin^(R) in
 Blut, Plasma, Urin und Geweben.
 Aus: Aktuelle Probleme der β -Rezeptorenblockade,
 Schattauer, New York - Stuttgart (1970)

20. Corrodi, H. Biochemische Untersuchungen über Alprenolol.
 Aus: Aktuelle Probleme der β -Rezeptorenblockade,
 Schattauer, Stuttgart - New York (1970)

21. Charbon, G.A. Lokalisation der β -sympathikomimetischen und
 R.S. Renemann -lytischen Aktivität im Kreislauf.
 Aus: Aktuelle Probleme der β -Rezeptorenblockade,
 Schattauer, Stuttgart - New York (1970)

22. Dale, H.H. On some physiological actions of ergot.
 J. physiol. 34, 163-200 (1906)

23. Dalla-Volta, S. Hypertrophe muskuläre Aorten-und Pulmonalstenose.
 Aus: Aktuelle Probleme der β -Rezeptorenblockade,
 Schattauer, Stuttgart - New York (1970)

24. Delius, W. Beobachtungen über die Wirkung eines β -Rezeptoren-
 blockers bei vegetativen Herz- und Kreislauf-
 störungen.
 Med. Klin. 62, 1128-1136 (1967)

25. Deptalla, H β -Rezeptorenblocker und ihre gegenwärtige klini-
B. Wiegeshausen sche Bedeutung.
Das dtsh. Gesundheitswesen 23, 2353-2363 (1968)

26. Duce, B.R. The effect of propranolol and the dextro and laevo
L. Garberg and isomers of H 56/28 upon ouabain-induced ventricular
B. Johansson tachycardia in unanesthetized dogs.
Acta pharmacol. et toxicol 25, Suppl. 2, 41-49 (1967)

27. Documenta Geigy Wissenschaftliche Tabellen, 6. Aufl., Basel (1960)

28. Dudeck, J. Vereinfachte Regel zur Bestimmung der F-Tests bei
partiell-hierarchischen Modellen der Varianzanalyse.
Metrika (im Druck)

29. Ekström, J. 4 (2-hydroxy-3-isopropylaminopropoxy) ecetanilide as a
 β -receptor blocking agent.
Experientia, Basel 25, 372 (1969)

30. Eiff, von, A.W. Erfahrungen über die Wirkung von Atin^(R) bei normo-
tonen Personen unter Ruhebedingungen und unter
emotioneller Belastung.
Aus: Aktuelle Probleme der β -Rezeptorenblockade,
Schattauer, Stuttgart - New York (1970)

31. Fleckenstein, A. Einfluß von β -Rezeptorenblockern und verwandten
H.J. Döring Substanzen auf Erregung, Kontraktion und Energie-
H. Kammermeier stoffwechsel der Myocardfaser.
Klin. Wschr. 46, 343-351 (1968)

32. Forsberg, J.A. Häemodynamic effects of propranolol and H 56/28 in
and G. Johnsson man - a comparative study of two β -adrenergic anta-
gonists.
Acta pharmacol. et toxicol. 25, Suppl. 2, 75-83 (1967)

33. Froes, K.L. Belastungsinsuffizienz des Herzens durch β -Rezeptoren
G. Grünberg blockierende Substanzen.
E. König Med. Klin. 64, 1663-1668 (1969)

34. Furchgott, R.F. Am. Rev. pharmacol. 4, 21 (1964)
35. Furchgott, R.F. Pharmacology of vascular smooth muscle.
Pharmacol. Rev. 7, 183-265 (1955)
36. Gebhardt, W. Untersuchungen über den Effekt von Propranolol
Reindell, H. auf die Dynamik von Herz und Kreislauf.
E. König u.a. Aus: β -Rezeptorenblockade, Steinkopff, Darmstadt
(1967)
37. Gebhardt, W. α - und β -Rezeptoren und ihre pharmakologische
Beeinflussung.
Med. Klin. 64, 822-826 (1969)
38. Gebhardt, W. Wirkungsunterschiede einiger β -Rezeptorenblocker
auf Herz- und Kreislaufdynamik in Ruhe und bei
Ergometerbelastung.
Aus: Aktuelle Probleme der β -Receptorenblockade,
Schattauer, Stuttgart - New York (1970)
39. Gersmeyer, E.F. β -Receptoren-Blockade in klinischer Pharmakologie
H. Spitzbarth und Therapie
Med. Welt 18, 764-780 (1967)
40. Gersmeyer, E.F. β -Rezeptorenblocker.
H. Spitzbarth Selecta 10, 636-637 (1968)
41. Gersmeyer, E.F. Herz- und Kreislaufdynamik des Hundes unter Wir-
E. Beyer kung des β -Rezeptorenblockers Propranolol.
E. Leicht u. Zschr. für die gesamte experimentelle Medizin, 143,
H. Spitzbarth 85-96 (1967)
42. Gersmeyer, E.F. Schock- und Kollaps-Fibel.
E.C.Yasargil u.a. Thieme, Stuttgart (1970)

43. Gibson, D. Erfahrungen mit Trasacor, Aptin^(R) und dem neuen β -Rezeptorenblocker ICI 50 172 beim Belastungstest.
Aus: Aktuelle Probleme der β -Rezeptorenblockade, Schattauer, Stuttgart - New York (1970)
44. Hardewig, A. Zur Herzdynamik unter der Behandlung mit β -Rezeptorenblockern.
Aus: Aktuelle Probleme der β -Rezeptorenblockade, Schattauer, Stuttgart - New York (1970)
45. Heinrich, K. Ionenstoffwechsel des gesunden und des insuffizienten Herzens.
Med. Klin. 64, 819-822 (1969)
46. Heinecker, R. EKG-Fibel, 8. überarbeitete Auflage, Thieme, Stuttgart (1970)
47. Hess, M.L.
F. Briggs
E. Shinebowne
Effect of adrenergic blocking agents on the calcium pump of the fragmented cardiac sarcoplasmic reticulum.
Nature, 220, 79-80 (1968)
48. Huep, W.W.
E.F. Gersmeyer
Bedeutung und Behandlung hypotoner Regulationsstörungen des Kreislauf.
Herz/Kreisl., 2. Jg., Nr. 7, 273-280 (Juli 1970)
49. Jahrmärker, H. Die Behandlung der Nebenwirkungen von Herzglykosiden.
Kreislaufbücherei, 24, Steinkopff, Darmstadt (1967)
50. Johnsson, G. Vergleichende hämodynamische Untersuchungen am Menschen mit 2 β -Rezeptorenblockern.
Aus: Aktuelle Probleme der β -Rezeptorenblockade, Schattauer, Stuttgart - New York (1970)

51. Johnsson, G. The effects of intra-arterially administered propranolol and H 56/28 on blood flow in the forearm - a comparative study of two β -adrenergic receptor antagonists.
Acta pharmacol. et toxicol. 25, Suppl. 2, 63-74 (1967)
52. Johnsson, G. Potency and time-effect relationship in man of
A. Norrby and propranolol and H 56/28.
L. Sölwell I. Comparative studies after intravenous administration.
II. Studies on the ratio of equipotent oral and intravenous doses.
Acta pharmacol. et toxicol. 25, Suppl. 2, 95-105 (1967)
53. Johnstone, M. Propranolol during halothane anaesthesia.
Brit. J. anaesth. 38, 516-529 (1966)
54. Johnstone, M. β -adrenergic blockade with pronethalol during anaesthesia.
Brit. J. anaesth. 36, 224-232 (1964)
55. Kaltenbach, M. Körperliche Leistungsfähigkeit und Muskeldurchblutung beim hyperkinetischen Herzsyndrom.
V. Brunn Dtsch.med.Wschr. 94, 1314-1319 (1969)
H.J. Becker
56. Kaltenbach, M. Untersuchungen über die Wirkung einer Kombination von β -Rezeptorenblockern mit Nitroglycerinkörpern in der Therapie der Angina pectoris.
Aus: Aktuelle Probleme der β -Rezeptorenblockade, Schattauer, Stuttgart - New York (1970)
57. Karges, O. β -Rezeptorenblocker bei Angina pectoris und Herzrhythmusstörungen.
Med. Klin. 64, 1280-1285 (1969)
58. Keidel, W.D. Kurzgefaßtes Lehrbuch der Physiologie.
Thieme, Stuttgart (1967)

59. Kirchhoff, H.W. Zur Wirkung einer β -adrenolytischen Substanz in Belastungs- und Kipptisch Untersuchungen.
Z. Kreisl. Forsch. 55, 583-593 (1966)
60. Kirchhoff, H.W. Vergleichende Untersuchungen über den Einfluß von H.P. Kümmerle β -Rezeptorenblockern auf verschiedene Kreislaufparameter.
J.v.Düsterlho
Int.J.clin.pharmacol. 23, 229-245 (1969)
61. Kirchhoff, H.W. Vergleichende Untersuchungen über den Einfluß von H.P.Kümmerle β -Rezeptorenblockern auf verschiedene Kreislaufparameter.
J.v.Düsterlho
Int.J.clin.pharmacol.24, 300-314 (1969)
62. Klein, W. Zur Beeinflussung der idiopathischen hypertrophischen R. Pailer Subaortenstenose durch Propranolol.
F.Müller u.a. Wien.klin.Wschr. 81, 99-102 (1969)
63. Kluthe, H. Therapie mit β -Rezeptorenblockern in der kardiologischen Praxis.
H. Müller u.
H.Stein Therapie der Gegenwart 109, 372-389 (1970)
64. König, K. Die Veränderungen des Herzvolumens sowie einiger W. Gebhardt wichtiger spiroergometrischer Parameter nach H.W.Ullmann u.a. Rezeptorenblockade.
Z. Kreisl. Forsch. 57, 415-429 (1968)
65. Kuschinsky, G. Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie.
H.Lüllmann Thieme, Stuttgart (1967)
66. Lang, E. Kleines EKG-Seminar,
Dtsch. Medizinstudenten Verlag, Erlangen (1968)
67. Langley, J.N. On the physiology of the salivary secretion.
J. physiol. 1, 339-369 (1878)

68. Langley, J.N. Some observations of the movements on the intestine before and after degenerative section of the mesenteric nerves.
J. physiol. 33, 34-51 (1905)
69. Lemmerz, A.H. Die Deutung des EKG.
Braun, Karlsruhe (1970)
70. Lepeschkin, E. Das Elektrokardiogramm,
Dresden - Leipzig (1947)
71. Lydtin, H. Behandlung mit β -Rezeptorenblockern.
Dtsch. med. Wschr. 94, 2560-2562 (1969)
72. Lydtin, H. Die medikamentöse Blockade der adrenergen β -Rezeptoren.
Dtsch. med. Wschr. 92, 401-405 (1967)
73. Lydtin, H.
K. Schnelle
N. Zöllner Über die Wirkung einer adrenergen β -Rezeptorenblockade auf die Kontraktilität des gesunden menschlichen Herzens.
Zschr. exp. Med. 143, 67-78 (1967)
74. Luria, M.H.A.
A. Milier
B.M. Kaplan Circulation 24, 494 (1964)
75. Marmo, E. Spektren spezifischer und unspezifischer Wirkungen verschiedener neuer β -Adrenolytika.
Aus: Aktuelle Probleme der β -Rezeptorenblockade, Schattauer, Stuttgart - New York (1970)
76. Mellerowicz, H. Ergometrie,
Urban - Schwarzenberg, München - Berlin (1962)
77. Moran, N.C.
Perkins, M.E. Adrenergic blockade of the mammalian heart by dichloro analogue of isoproterenol.
J. pharmacol. exp. Ther. 124, 223-237 (1958)

78. Muscholl, E. Adrenerge α - und β -Rezeptoren und ihre spezifischen Hemmstoffe.
K.H. Rahn Klin.Wschr. 46, 113-119 (1968)
79. Müller, F. Taschenbuch der medizinisch-klinischen Diagnostik.
O. Seifert Bergmann, München, 69. Aufl.(1966)
H.v.Kress
80. Owen, D.A.L. Effect of adrenergic β -blockade on parkinsonian tremor.
C.D.Marodan Lancet 2, 1259-1262 (1965)
81. Persson, S. Die Wirkung der adrenergen β -Blockade auf funktionelle Herzneurosen.
Aus: Aktuelle Probleme der β -Rezeptorenblockade,
Schattauer, Stuttgart - New York (1970)
82. Rein, H. Einführung in die Physiologie des Menschen.
M. Schneider Springer, Berlin - Heidelberg - New York (1966)
83. Rookmaker, W.A. Behandlung der linksseitigen hypertrophen obstruktiven Kardiopathie durch β -Rezeptorenblockade.
Aus: Aktuelle Probleme der β -Rezeptorenblockade,
Schattauer, Stuttgart - New York (1970)
84. Rulli, V Wirkung der β -Rezeptorenblockade auf einige Kreislaufparameter bei Patienten mit ischämischer Kardiopathie und bei Patienten mit neurozirkulatorischer Asthenie.
P.Signoretti Aus: Aktuelle Probleme der β -Rezeptorenblockade,
Schattauer, Stuttgart - New York (1970)
85. Schäfer, N. Behandlung von Herzrhythmusstörungen mit β -Rezeptorenblockern.
M. Stauch Med. Klin. 64, 1037-1041 (1969)
86. Schellong, F. Regulationsprüfung des Kreislaufs.
B. Lüderitz Steinkopff, Darmstadt (1954)

87. Schmidt, H.D. Die kontraktilitätsmindernde Eigenwirkung verschiedener β -Adrenolytika am Herz-Lungenpräparat des Hundes.
J. Schmier
Z. Kreisl. Forsch. 56, 1137-1150 (1967)
88. Schmidt-Voigt, J. Fortbildungsabend über Herztherapie.
München (25.6.1969)
89. Shanks, R.C. Controlled trial of propranolol in thyrotoxicosis.
D.R. Halden
D.C. Lowe u.a.
Lancet 1, 993-994 (1969)
90. Trübestein, G. Zur Differenzierung zwischen funktionell und organisch bedingten Sinustachycardien mittels eines Propranolol-Kurztestes in der Praxis.
H. Winkler
Med. Welt 19, 2251-2256 (1968)
91. Tschirdewahn, B. Internistische Diagnostik und Therapie der Koronarinsuffizienz.
Med. Klin. 64, 729-732 (1969)
92. Wagner, J. Tachycardiebeeinflussung durch Trasacor^(R).
M. Thelen
D.Behrenbeck u.a.
Dtsch. med. Wschr. 94, 306-309 (1969)
93. Wegener, M. Blutfette nach medikamentöser β -Rezeptorenblockade.
W. Gebhardt
R. Clotten
Dtsch. med. Wschr. 94, 904-908 (1966)
94. Winne, D. Die Rezeptorentheorie in der Pharmakologie.
Med. Welt 13, 742-748 (1967)
95. Wilson, D.F. Trasacor^(R) in angina pectoris: a double blind trial.
Brit. med. J. 1, 155-157 (1969)

An dieser Stelle möchte ich Herrn Professor Dr. H. Spitzbarth für die Überlassung des Themas, die ausgesprochen freundliche Unterstützung und die Übernahme des Referats ganz besonders herzlichen Dank sagen.

Auch möchte ich mich bei Herrn Dr. Michaelis für die statistische Beratung bedanken.

Weiterhin danke ich Frau Kemmerer für die Hilfe bei der Versuchsdurchführung.

Lebenslauf

Am 21. November 1944 wurde ich als zweiter Sohn des damaligen Kaufmanns Karl Rothenberger (gestorben 1946) und seiner Ehefrau Margarethe, geb. Dechent, in Wörrstadt, Kreis Alzey/Worms, geboren.

Nach vier Jahren Volksschule in Wörrstadt besuchte ich das Neusprachlich-Naturwissenschaftliche Gymnasium in Alzey, an dem ich im Februar 1964 mit Erfolg das Abitur ablegte.

Nach zweijähriger Militärzeit wurde ich im April 1966 als Leutnant der Reserve entlassen und nahm im Sommersemester 1966 an der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz das Medizinstudium auf. Hier bestand ich nach dem zweiten Semester die naturwissenschaftliche und nach dem fünften Semester die ärztliche Vorprüfung. Zur Zeit stehe ich in Vorbereitung auf das medizinische Staatsexamen.

